普通高等教育“十一五”国家级规划教材　卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供8年制及7年制临床医学等专业用

第2版

儿科学

Pediatrics

主　编　薛辛东

副主编　杜立中　毛　萌

人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供**8年制**及**7年制**临床医学等专业用

儿科学

Pediatrics

- *1.《细胞生物学》第2版（含光盘）
- *2.《系统解剖学》第2版（含光盘）
- *3.《局部解剖学》第2版（含光盘）
- *4.《组织学与胚胎学》第2版（含光盘）
- *5.《生物化学与分子生物学》第2版（含光盘）
- *6.《生理学》第2版（含光盘）
- *7.《医学微生物学》第2版（含光盘）
- *8.《人体寄生虫学》第2版（含光盘）
- *9.《医学遗传学》第2版（含光盘）
- *10.《医学免疫学》第2版
- *11.《病理学》第2版（含光盘）
- *12《病理生理学》第2版（含光盘）
- *13.《药理学》第2版（含光盘）
- *14.《临床诊断学》第2版（含光盘）
- *15.《实验诊断学》第2版（含光盘）
- *16.《医学影像学》第2版（含光盘）
- *17.《内科学》第2版（含光盘）
- *18.《外科学》第2版（含光盘）
- *19.《妇产科学》第2版（含光盘）
- ● *20.**《儿科学》第2版**（含光盘）
- *21.《感染病学》第2版（含光盘）
- *22.《神经病学》第2版（含光盘）
- *23.《精神病学》第2版（含光盘）
- *24.《眼科学》第2版（含光盘）
- *25.《耳鼻咽喉头颈外科学》第2版
- *26.《核医学》第2版（含光盘）
- *27.《预防医学》第2版（含光盘）
- *28.《医学心理学》第2版（含光盘）
- 29.《医学统计学》第2版（含光盘）
- *30.《循证医学》第2版（含光盘）
- *31.《医学文献信息检索》第2版（含光盘）
- 32.《临床流行病学》（含光盘）
- 33.《肿瘤学》
- 34.《生物信息学》（含光盘）
- 35.《实验动物学》（含光盘）
- 36.《医学科学研究导论》
- 37.《医学伦理学》（含光盘）

注： 全套书均为卫生部“十一五”规划教材，
画*者为普通高等教育“十一五”国家级规划教材

策划编辑　蔡向阳
责任编辑　蔡向阳　冯慧敏
封面设计　郭　淼
版式设计　何美玲

人民卫生出版社网站：

门户网：www.pmph.com　出版物查询、网上书店
卫人网：www.ipmph.com　护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

ISBN 978-7-117-13077-6

定价(含光盘)：65.00 元

- 普通高等教育“十一五”国家级规划教材
- 卫生部“十一五”规划教材
- 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- 全国高等学校教材
- 供8年制及7年制临床医学等专业用

第2版

儿科学

Pediatrics

主　编　薛辛东

副主编　杜立中　毛　萌

编　者（以姓氏笔画为序）

方建培	中山大学	易著文	中南大学湘雅医学院
毛　萌	四川大学	桂永浩	复旦大学附属儿童医院
申昆玲	首都医科大学	顾学范	上海交通大学医学院
孙　梅	中国医科大学	常立文	华中科技大学附属同济医院
孙若鹏	山东大学医学院	富建华	中国医科大学
李　秋	重庆医科大学	薛辛东	中国医科大学
杜立中	浙江大学医学院		

人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目（CIP）数据

儿科学/薛辛东主编. —2版(修订本). —北京：人民卫生出版社，2010. 8
ISBN 978-7-117-13077-6

Ⅰ. ①儿… Ⅱ. ①薛… Ⅲ. ①儿科学－医学院校－教材 Ⅳ. ① R72

中国版本图书馆CIP数据核字（2010）第100484号

儿 科 学
第2版

主　　编：薛辛东
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010－59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编：100021
E－mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010－67605754　010－65264830
010－59787586　010－59787592
印　　刷：北京市安泰印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　**印张**：34　**插页**：4
字　　数：1006千字
版　　次：2005 年 8 月第 1 版　2010 年 8 月第 2 版第 6 次印刷
标准书号：ISBN 978－7－117－13077－6/R・13078
定价（含光盘）：65.00元

第二版出版说明

全国高等学校八年制临床医学专业规划教材自2005年出版以来，得到了教育部、卫生部等主管部门的认可，以及医学院校广大师生的好评。为了进一步满足教学改革与实践不断推进，以及医学科学不断发展的需要，全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠和刘德培院士等的亲切关怀和支持下于2009年启动了该套教材第二轮的修订工作。

第二轮修订过程中仍坚持“精品战略，质量第一的原则，从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发，在注重‘三基’、‘五性’的基础上，从内容到形式都‘更新’、‘更深’、‘更精’，为培养高素质、高水平、富有临床实践和科学创新能力的医学博士服务”的编写宗旨，并根据使用过程中的反馈意见与建议，在第一轮的基础上力求做到：学科体系更加完善，增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》；相关学科的交叉与协调更为完善，比如《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》；内容的选材与框架体系的设计更加注重启发性，强调学生创新能力的培养，并适当给学生留下了思维分析、判断、探索的空间；教材的配套更加健全；装帧设计更为精美。

该套书在修订过程中，得到了广大医学院校的大力支持，作者均来自各学科临床、科研、教学第一线，具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家，作者队伍覆盖了目前国内所有开办临床医学专业八年制及七年制的院校。

修订后的第二版仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制师生为主要目标读者，并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共37种，其中36种于2010年8月出版，1种将于2010年年底出版。

全国高等学校八年制临床医学专业卫生部规划教材
编写委员会

八年制教材目录

教材	职务	姓名
*1.《细胞生物学》第2版（含光盘）	主　编	杨　恬
	副主编	左　伋　刘艳平
*2.《系统解剖学》第2版（含光盘）	主　编	柏树令
	副主编	应大君　丁文龙　崔益群
*3.《局部解剖学》第2版（含光盘）	主　编	王怀经　张绍祥
	副主编	张雅芳　胡海涛
*4.《组织学与胚胎学》第2版（含光盘）	主　编	高英茂　李　和
	副主编	李继承　陈晓蓉
*5.《生物化学与分子生物学》第2版（含光盘）	主　编	贾弘禔　冯作化
	副主编	屈　伸　药立波　方定志　冯　涛
*6.《生理学》第2版（含光盘）	主　编	姚　泰
	副主编	曹济民　樊小力　王庭槐
*7.《医学微生物学》第2版（含光盘）	主　编	贾文祥
	副主编	陈锦英　江丽芳　黄　敏
*8.《人体寄生虫学》第2版（含光盘）	主　编	詹希美
	副主编	诸欣平　刘佩梅
*9.《医学遗传学》第2版（含光盘）	主　编	陈　竺
	副主编	陆振虞　傅松滨
*10.《医学免疫学》第2版	主　编	何　维
	副主编	曹雪涛　熊思东
*11.《病理学》第2版（含光盘）	主　编	陈　杰　李甘地
	副主编	文继舫　来茂德　孙保存
*12.《病理生理学》第2版（含光盘）	主　编	李桂源
	副主编	吴伟康　欧阳静萍
*13.《药理学》第2版（含光盘）	主　编	杨世杰
	副主编	杨宝峰　颜光美　臧伟进
*14.《临床诊断学》第2版（含光盘）	主　编	欧阳钦
	副主编	吴汉妮　刘成玉
*15.《实验诊断学》第2版（含光盘）	主　编	王鸿利
	副主编	尚　红　王兰兰
*16.《医学影像学》第2版（含光盘）	主　编	金征宇
	副主编	冯敢生　冯晓源
*17.《内科学》第2版（含光盘）	主　编	王吉耀
	副主编	廖二元　黄从新　华　琦
*18.《外科学》第2版（含光盘）	主　编	陈孝平
	副主编	石应康　邱贵兴　杨连粤

教材	职务	姓名
*19.《妇产科学》第2版（含光盘）	主　编	丰有吉　沈　铿
	副主编	马　丁　孔北华　李　力
*20.《儿科学》第2版（含光盘）	主　编	薛辛东
	副主编	杜立中　毛　萌
*21.《感染病学》第2版（含光盘）	主　编	王宇明
	副主编	施光峰　宁　琴　李　刚
*22.《神经病学》第2版（含光盘）	主　编	吴　江
	副主编	贾建平　崔丽英
*23.《精神病学》第2版（含光盘）	主　编	江开达
	副主编	于　欣　李凌江　王高华
*24.《眼科学》第2版（含光盘）	主　编	葛　坚
	副主编	赵家良　黎晓新
*25.《耳鼻咽喉头颈外科学》第2版	主　编	孔维佳
	副主编	周　梁　许　庚　王斌全　唐安洲
*26.《核医学》第2版（含光盘）	主　编	张永学　黄　钢
	副主编	匡安仁　李亚明
*27.《预防医学》第2版（含光盘）	主　编	孙贵范
	副主编	凌文华　孙志伟　姚　华
*28.《医学心理学》第2版（含光盘）	主　编	姜乾金
	副主编	马　辛　林大熙　张　宁
29.《医学统计学》第2版（含光盘）	主　编	颜　虹
	副主编	徐勇勇　赵耐青
*30.《循证医学》第2版（含光盘）	主　编	王家良
	副主编	詹思延　许能锋　康德英
*31.《医学文献信息检索》第2版（含光盘）	主　编	罗爱静
	副主编	马　路　于双成
32.《临床流行病学》（含光盘）	主　编	李立明
	副主编	詹思延　谭红专
33.《肿瘤学》	主　编	郝希山　魏于全
	副主编	赫　捷　周云峰
34.《生物信息学》（含光盘）	主　编	李　霞
	副主编	李亦学　廖　飞
35.《实验动物学》（含光盘）	主　编	秦　川
	副主编	张连峰　魏　泓　顾为望　王　钜
36.《医学科学研究导论》	主　编	詹启敏　赵仲堂
	副主编	刘　佳　刘　强
37.《医学伦理学》（含光盘）	主　编	王明旭
	副主编	尹　梅　严金海

注：全套书均为卫生部“十一五”规划教材，画*者为普通高等教育“十一五”国家级规划教材

八年制教材再版序言

五年来，在大家的热情呵护下，我们共同见证了八年制临床医学教材——这个新生命的诞生与茁壮成长。如今，第二版教材与大家见面，怀纳第一版之精华而不张扬，吞吐众学者之智慧而不狂放，正如医学精英人才所应具备的气质与神韵。在继承中发展，新生才能越发耀眼；切时代之脉搏，思维才能永领潮头。第二版教材已然跨入新的成长阶段，心中唯觉欣喜和慰藉。

回想第一版教材面世之后，得到了各方众多好评，这充分说明了：这套教材将生命科学信息化、网络化以及学科高度交叉、渗透的特点融于一身，同时切合了环境-社会-心理-工程-生物医学模式的转变，诠释了以人为本、协调发展的战略思想。另外，编委构成的权威性和代表性、内容选择、编排体系、印刷装帧质量等，令广大师生耳目一新，爱不释卷。诚然，第一版教材也并非十全十美，比如有的学科仍以介绍知识为主，启发性不强，对学生难以起到点石成金、抛砖引玉的作用，不利于学生创新思维能力的培养；有的学科、章节之间有重复现象，略显冗余，不够干练。另外，随着学科的进展，部分疾病的临床分类、治疗等内容已略显滞后，亟待最新的研究成果加入其中，充实完善。

鉴此，第一版教材的修订工作便提上日程。此次修订，比当初第一版的编纂过程更为艰辛和严谨，从编者的谨慎遴选到教材内容的反复推敲、字斟句酌，可谓精益求精、力臻完美，经过数轮探讨、分析、总结、归纳、整理，第二版教材终于更富于内涵、更具有生命力地与广大师生们见面了。

“精英出精品，精品育精英”是第二版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各领域内的医学知名专家学者，不仅著作立身，更是德高为范。在教材的编写过程中，他们将从医执教中积累的宝贵经验、体会以及医学精英的特质潜移默化地融入到教材当中。同时，在主编负责制的前提下，主编、副主编负责全书的系统规划，编委会构成团结战斗的团队，各位专家群策群力、扬长补短、集思广益、查漏补缺，为教材的高标准、高质量的修订出版打下了坚实的基础。

注重医学学科内涵的延伸与发展，同时兼顾学科的交叉与融合是第二版教材的一大亮点。此次修订不仅在第一版的基础上增加了《临床流行病学》、《肿瘤学》、《生物信息学》、《实验动物学》、《医学科学研究导论》和《医学伦理学》，同时还合并了《生物化学》与《医学分子生物学》。通过主编顶层设计，相邻学科主编、副主编协调与磋商，互审编写提纲，以及交叉互审稿件等措施，相当程度上实现了突出中心、合理交叉、避免简单重复的要求。

强调启发性以及创新意识、创新思维和创新能力的培养是第二版教材的另一大特色。除了坚持“三基（基础理论、基本知识和基本技能）和五性（思想性、科学性、先进性、启发性和适用性）”，更注重激发学生的思维，让他们成为自己头脑的主人，批判地看待事物，辩证地对待知识，创造性地预见未来。同时，这版教材也特别注重与五年制教材、研究生教材、专科医师培训教材以及参考书的区别与联系。

以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠为代表的德高望重的老前辈对第二版教材寄予了殷切期望和悉心指导，教育部、卫生部、国家中医药管理局、国家食品药品监督管理局的各位领导的支持是这版教材不断完善的动力之源。在这里，衷心感谢所有关心这套教材的人们！正是你们的关注，广大师生手中才会捧上这样一本融贯中西、汇纳百家的精品。

八年制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举，相信修订后的第二版将不负我国医学教育改革的使命和重任，为培养高层次的具有综合素质和发展潜能的医药卫生人才做出更大的贡献。诚然，修订过程虽然力求完美，但纰漏与瑕疵在所难免，冀望各位领导、同道及师生不吝赐教，以便于这套教材能够与时俱进，不断完善。

是为序。

中国工程院院士
中国医学科学院院长
北京协和医学院院长
刘德培 于庚寅端午佳节
二〇一〇年六月十六日

第2版 前言

2009年7月，受卫生部教材办公室、全国高等医药教材建设研究会及人民卫生出版社的委托，开始启动了八年制《儿科学》教材第二轮的修订工作。来自全国11所大学的12名儿科专家，认真领会教育部和卫生部有关医学教材管理和改革的精神实质，在保持教材“三基和五性”编写要求的基础上，充分体现教材的时代感，大力倡导经验源于循证的科学理念。

八年制教材《儿科学》第二版对第一版各章节内容均有不同程度修改、增新和扩展。修订后的教材尽量反映了国内外最新的诊疗方法、公认的诊断标准及成熟的治疗手段。为与国际接轨，对个别长期存有争议的临床问题，如以单个血清胆红素值界定新生儿生理性黄疸和病理性黄疸、新生儿窒息的诊断等，本书均采用了目前国外被接受的评估方法。为避免枯燥性，对某些中枢性神经系统疾病的论述，如颅内出血、硬膜下积液、缺氧缺血性脑病等，增加了大量头部MRI及CT扫描的图片，使其更生动形象。为易于理解与记忆，对某些疾病的发生机制及病理生理过程，补充了清晰明了的线条图，如遗传代谢性疾病、免疫性疾病。为突出儿童疾病谱的变化，对近年来日益增多的某些疾病，如青春期发育及心理行为的有关问题、手足口病及嗜血细胞综合征，分别单独设立一节，进行详细论述。为满足职业医师资格考试的需求，教材尽量淡化目前尚未清楚的发病机制及未经循证的医学论点。

总之，本教材力求内容新颖，理论结合实际，段落层次清晰，文字结构严谨，语句精练通顺。但由于时间仓促，水平有限，难免存在缺点和不足之处，欢迎广大读者批评指正。

值此教材完成之际，感谢编委们的鼎力相助，感谢前辈们提出中肯的建议，感谢秘书的辛勤劳动。

主　编

2010年5月

目录

第四章 青春期健康与疾病 33

第五章 儿科疾病的诊断与治疗 42

第六章 营养及营养障碍疾病 58

第七章　新生儿与新生儿疾病　100

第八章 染色体病和遗传性代谢病 150

第九章 免疫性疾病 170

第十章 感染性疾病 195

第十五章　造血系统疾病　359

第十六章　神经肌肉系统疾病　405

第一章 绪 论

儿科学（pediatrics）是一门研究自出生至青少年时期的生长发育规律、疾病诊断、治疗和预防以及促进身心健康的医学科学。

第一节 儿科学的范围和任务

儿科学的任务是研究儿科医学的基本理论，发展儿科学的基本技术，提高对疾病的防治水平，降低儿童期疾病的发病率和病死率，增强儿童体质，保障儿童身心健康。关注与儿童健康密切相关的各种遗传、社会和环境因素，保障儿童身心健康是儿科医生的责任。儿童是社会中最脆弱的处于劣势地位的群体，他们需要特殊的照顾。儿科医学的研究内容主要分为以下三个领域：

（一）发育儿科学（developmental pediatrics） 研究儿童正常体格与心理发育规律及其影响因素，以促进发育、及时处理发育异常与相关疾病，使儿童的身心发育发挥最大的潜力。是儿科学中最具特色的亚专业。

（二）预防儿科学（preventive pediatrics） 研究儿童期各种疾病的预防措施，包括预防接种、防止意外事故、健康教育、遗传代谢和出生缺陷等疾病的早期筛查等。儿童保健学是其重要组成部分。

（三）临床儿科学（clinical pediatrics） 研究各种疾病的发生发展规律，临床诊断与治疗，疾病康复，提高疾病治愈率、降低发病率与病死率。

随着医学科学的迅猛发展与需要，预防儿科学研究内容日趋重要，临床儿科学又成立了呼吸、消化、心血管、血液、神经、肾脏、内分泌、传染病、急救医学和康复医学等亚专业分支。近年来，为满足某些特殊年龄阶段医疗保健的需要，以年龄为划分特征的三级学科逐渐形成，派生出了胎儿医学（fetal medicine）、新生儿学（neonatology）、围生期医学（perinatology）与青春期医学（adolescentology）等新的学科。其中胎儿医学是专门研究自受孕至分娩阶段胎儿生长发育、疾病发生、宫内预防和治疗的一门新的交叉学科；围生医学探讨妊娠28周以后至出生后7天内这一阶段小儿的生长发育、疾病防治的规律；新生儿学以胎儿娩出至生后28天的婴儿为研究对象；青春期医学则以生理发育迅速、心理变化显著的青春期青少年作为研究对象。胎儿医学与围生医学形成交叉；围生医学又与新生儿学形成交叉。可见，对生命形成和对疾病提早预防和治疗已经成为医学发展的又一标志。

保障儿童健康，除了需要儿科学之外，尚需要相关学科如产科学、社会学、教育学、心理学、护理学、流行病学和医学统计学等学科的密切配合，因此，多学科的协作是当今儿科发展的必然趋势。分子生物学、遗传学、胚胎学、营养学、免疫学、心理学、行为学等学科的发展有力地促进了儿科学的发展。尤其是人类基因学包括基因诊断、基因治疗与基因疫苗技术等的突破将更加促进儿科学发展的革命性的变革。

第二节 儿科学的特点

儿科学与成人医学相比有众多不同之处，主要表现在两个方面：其一，儿童和青少年处于不断生长发育过程之中，除了个体之间的差异之外，还因为年龄的不同而存在生理上的差异；其二，机体免疫功能发育尚不完善，器官系统发育还不成熟，预防医学在儿科学中占有更加重要地位。因此，在学习儿科学时绝不可将小儿视为成人的缩影。这些特点具体表现如下。

（一）解剖 儿童的体重、身高、头围、胸围等不断增长；骨骼、肌肉、淋巴、神经、生殖等系统随年龄增加而发生变化；各种器官的大小、位置等解剖特点均与成人有所不同。熟悉小儿正常解剖特点和发育规律，才能准确诊断和判断是否存在异常。

（二）生理生化 各器官功能处于发育之中，婴儿肾脏功能不成熟，容易发生水、电解质代谢紊乱；婴儿期机体代谢旺盛，营养要求相对较高，但胃肠消化吸收功能相对不成熟，容易发生腹泻。不同年龄的生理生化特点，才能做出正确诊断与处理，这也是儿科工作者的基本功之一。

（三）免疫 年幼儿童的免疫系统发育不完善，容易患感染性疾病。3～5个月的婴儿从母体获得IgG渐消失，加上此时分泌型IgA不足，因此易患呼吸道和胃肠道感染。一般要到6～7岁时小儿自行合成IgG的能力才达到成人水平，机体抵抗力逐渐提高。

（四）病理 同一致病因素所致的病理反应儿童与成人有所不同，如VitD缺乏在婴幼儿可引起佝偻病，在成人则表现为骨软化病。肺炎球菌所致的肺部感染，在小婴儿表现为支气管肺炎，而在年长儿和成人则表现为大叶性肺炎。

（五）疾病谱 儿童与成人有很大区别。如新生儿先天性疾病及高胆红素血症较多见，婴幼儿有热性惊厥，这些病在成人少见；小儿肿瘤以白血病多见，而成人则以肺癌、鼻咽癌、食管癌等多见；心血管疾病中小儿先天性心脏病多见，而成人则以冠心病多见。

（六）临床表现 儿童病情变化快，易反复，且变化多端。因此，儿科医生需更加仔细严密的观察。例如小儿患感染性疾病时，由于机体抵抗力低下，容易发展为败血症，原发感染灶反而不易被发现。新生儿败血症时易发生化脓性脑膜炎，而缺少典型临床表现，仅有反应低下、拒奶和体温不升等非特异的表现，容易造成漏诊。

（七）诊断 儿童一般不会主动诉说病情，也不能正确描述症状。儿科医生在诊断疾病的过程中，必须根据家长陈述病史和流行病学资料、体征和实验室资料进行分析以外，还需考虑患儿的年龄因素。同一症状对不同年龄的患儿所考虑的诊断有很大区别。以小儿惊厥为例，发生在新生儿时期时，首先要考虑产伤、缺氧缺血性脑病和颅内出血等；发生在婴儿时首先要考虑手足搐搦症或热性惊厥；发生在年长儿时则要想到癫痫及其他神经系统疾病。

（八）治疗 儿童药物剂量与成人不同，一般随年龄而异，计算方法也不同。有些治疗方法为小儿所特有，例如蓝光和换血为治疗新生儿母婴血型不合溶血病的特有方法。小儿患病时容易发生水电解质平衡紊乱，在实施液体疗法时需要精确定量、定性与定速。由于小儿缺少独立生活能力，患病时更加需要精心的护理，小静脉穿刺、喂养、生活上的照料、游戏等为儿科护理所特有的项目；对于一些患慢性病住院的学龄期患儿，辅导功课也属需要。

（九）预后 小儿处在不断生长时期，生命力旺盛，组织的修复能力强，患病时虽然起病急、来势凶、变化快，但只要诊断及时，处理得当，疾病好转也快，后遗症少。反之，新生儿、体弱患儿病情恶化也迅速，如果估计不足，易造成突然死亡。

（十）预防 预防工作是儿科工作的特点。计划免疫是儿科预防工作的重点。通过生长发育的监测可早期发现问题，及时给予指导和纠治。遗传性疾病通过遗传咨询和新生儿筛查可防止其发生和发展，苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能低下等遗传性疾病的筛查已成为我国的法规。DOHaD（Development-orginal Health and Diseases）理论提出的成人期代谢综合征，包括动脉粥样硬化、高

脂血症、高血压、脑血管疾病和糖尿病等起源于发育期的观点已经日益受到重视。注意儿童心理卫生有助于防止某些成人心理问题的发生。预防工作在儿科学中的地位日显重要。

第三节 我国儿科学的发展与展望

根据我国儿科学的发展可分为古代儿科学、近代儿科学和现代儿科学三个时期。

（一）古代儿科学 中医儿科历史源远流长，早在2000多年前，长沙马王堆出土的帛书医方已有"婴儿病痛"和"婴儿瘛"的记载。自唐代起，我国已与国外有医学交流，到明、清更为频繁。本时期主要成就见表1-1。

表1-1 我国古代儿科学的主要成就

年代（公元）	主要成就
商代（前16～前11世纪）	•甲骨文中已有"龋"等专指小儿疾病的记述
战国（前475～前221）	•公元前475年至前221年，长沙马王堆出土的帛书医方有"婴儿病痛"和"婴儿瘛"的记载 •公元前200多年，《黄帝内经》提出"十八已上为少，六岁已上为小"等儿科范围划分原则
秦朝（前221～前207）	•公元前216年～前150年，《史记·扁鹊仓公列传》中首次出现"小儿医"
东汉（25～220）	•196～204年，张仲景著《伤寒杂病论》包括了多种小儿疾病诊疗
西晋（265～316）	•265～341年，葛洪著《肘后救猝方》描述天行发斑疮（天花）的症状和流行情况
隋朝（581～618）	•610年，巢元方著《诸病源候论》已提出脐风为初生断脐不洁所致，是中医对儿科疾病在病源学和证候学方面进行探讨的最早记载
唐朝（618～907）	•581～682年，孙思邈著《千金要方》论述了小儿发育进程，喂养和惊痫、伤寒、咳嗽、癖结胀满和痈疽瘰疬等众多小儿疾病方面的内容
宋朝（960～1279）	•1119年，钱乙《小儿药证直诀》提出了四诊要领和五脏辨证体系 •1150年，刘昉著《幼幼新书》记载了育婴方法，新生儿疾病及发育异常的症状 •1254年，陈文中《痘疹方论》为我国第1部论痘专著
元朝（1271～1368）	•1294年曾世荣著《活幼心书》对小儿保育、喂养与疾病诊治作了详细论述
明朝（1368～1644）	•1481～1505年，薛铠著《保婴撮要》提出用灼烧脐带法预防脐风 •1587年，李时珍完成《本草纲目》，其中包括了儿科药学
清朝（1644～1911）	•1741年，张琰著《种痘新书》较英国Jenner（1796）发明牛痘早半个多世纪 •1750年，陈复正著《幼幼集成》将小儿惊厥分为三大类分别诊治 •1773年，沈金鳌著《幼科释谜》汇集儿科诊法等各类病候24门 •1798年，吴瑭著《温病条辨》，对于开展小儿温病学研究具重要作用 •1830年，王清任著《医林改错》描述了小儿解剖学，认为业医诊病当先明脏腑

（二）近代儿科学 20世纪初期，为近代儿科学崛起时期。随着人们对儿童的健康问题的认识不断深入，儿科学作为一门专门的医学学科应运而生。辛亥革命前后，西方医学开始传入我国，国内开始兴办医学院校。20世纪30年代儿科医学教育逐渐受到重视，1937年中华医学会儿科学会在上海成立。40年代各大城市医院开始普遍设立儿科。当时儿科工作者的重点为控制传染病的蔓延和营养不良的防治。1943年，我国近代儿科学的奠基人诸福棠主编的《实用儿科学》问世，成为我国第一部较完整的儿科医学参考书，至2002年已出第7版。我国其他近代儿科学家对儿科学的发展也做出了杰出的贡献，如高镜朗对儿童脚气病的研究卓有成效；祝慎之、范权等对豆浆喂养的研究成果为当时缺乏母乳喂养的婴儿提供了很好的解决办法。他们的成就均成为我国儿科发展史上的重要里程碑。但尽管如此，由于帝国主义的掠夺和政府的腐败和无能，旧中国社会动荡、经济萧条，

儿科学同其他医学学科一样发展缓慢，儿科工作者面临的最大挑战仍然是儿童生存问题。

（三）现代儿科学 20世纪中期，新中国成立后，党和政府十分关心儿童的健康和发展。1949年《中国人民政治协商会议共同纲领》中规定要“注意保护母亲、婴儿和儿童的健康”。由于贯彻“预防为主”的卫生方针、大力开展城乡儿童保健工作、实行计划免疫，使儿童常见传染病发病率大幅度下降，婴儿死亡率逐年下降。建国之初婴儿死亡率约在200‰，农村则更高。解放后10年（1959年），婴儿死亡率已降至70‰，至90年代中期，已降至50.2‰。2000年，我国婴儿死亡率已降至32.2‰，至2007年，婴儿死亡率已经降至15.3‰（图1-1）。天花已于1960年宣布消灭。1994年以后我国已成为无脊髓灰质炎的国家。

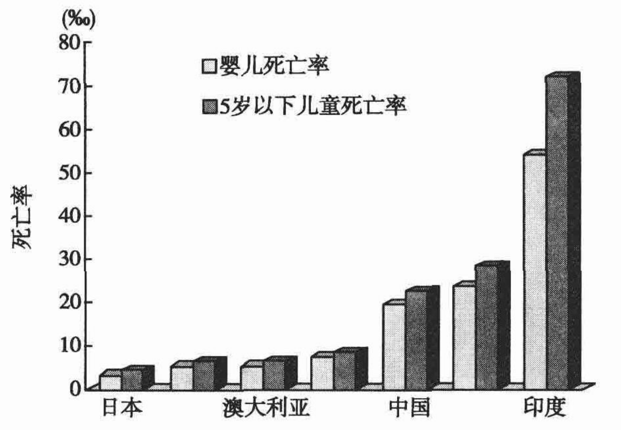


图1-1 我国婴儿死亡率、5岁以下儿童死亡率与其他国家比较（2007年）

（摘自2009年世界儿童状况报告）

20世纪50年代，国家卫生部门选派高级西医儿科医师系统学习中医，开创了中西医结合儿科的新领域。70年代后期，中华儿科学会相继成立了各专业学科组。80年代，全国各省市陆续建立了儿童医院，有些省市和医学院校内还设立了儿科研究所，在各大医院中纷纷成立儿科监护病房（PICU）和新生儿监护病房（NICU）。80年代以后，基因诊断与基因治疗的问世，极大地推动了儿科学的发展。1991年，我国的儿科工作者与基础医学研究人员合作在国际上首次报道了血友病B患儿基因治疗获得成功，载入了世界基因治疗的史册。

在儿科医学教育方面，1950年《中华儿科杂志》创刊。20世纪50年代末，在京、沪、沈、渝等地开始设立儿科系。1960年全国第一本高等医药院校通用教材《儿科学》出版。1978年，逐步恢复了儿科学硕士、博士和博士后的培养体制，为我国培养了大批的儿科骨干人才。由于现代科学技术突飞猛进，新理论、新知识不断涌现，近年来对儿科医师继续教育工作也日趋受到重视。我国儿科教育事业走上了既借鉴国际经验又具有中国特色的与国际接轨的道路。目前我国已有近6万名儿科医师在从事儿内、儿外和儿保等工作。

由于我国在国际上地位日益提高和儿科工作者所做出的杰出贡献，1974年我国恢复了国际儿科学会(International Pediatric Association, IPA)会员资格。2001年第23届国际儿科大会在北京召开，江载芳教授担任大会主席;次年又在北京召开了第9届国际小儿神经会议,吴希如教授担任大会主席。自此，我国多次主办国际儿科会议，为世界儿科事业的发展作出了贡献。

随着社会的进步和科学的发展，儿科疾病谱将继续发生变化。21世纪是生命科学的时代，新时期儿童健康将面临新的机遇和挑战，主要将体现在以下方面：①感染性疾病仍然是威胁儿童健康的主要问题。有些已经得到控制的传染病（如结核）在全球范围内出现回升和艾滋病等新的传染病在世界范围内广泛传播，重新对儿童健康构成威胁；②儿童精神卫生将成为人们越来越关注的问题。各种媒介手段对儿童的影响越来越大，应高度重视其产生的负面影响，网络、电视、录像、电影大大减少了儿童的社交、学习和体育锻炼的机会，也同时传播了暴力和性；③成人疾病的儿童期预防将成为儿科工作者在新时期面临的一项新任务；④儿童期意外损伤将成为21世纪儿科学和儿童保健领域里的一个前沿课题；⑤环境污染对儿童健康的危害将越来越受到人们的关注；⑥青春医学和多学科对儿科学的渗透也将是21世纪的热门课题；⑦儿科疾病的基因诊断与基因治疗将得到发展和普及。

儿童是人类的未来与希望，是提高我国人口素质的关键，是国家强盛、社会发达的基础。儿科工作者任重而道远，需继续发扬拼搏、奉献精神，为提高中国儿童和世界儿童的健康做出更大的贡献。

第四节 小儿年龄分期

根据小儿的解剖、生理和心理特点，一般将小儿年龄分为七个期。由于小儿生长发育为一连续过程，各期之间既有区别，又有联系，不能截然分开。了解各年龄期的特点，有利于掌握保健和医疗工作的重点。

（一）胎儿期（fetal period） 从受精卵形成至胎儿娩出前，共40周，胎儿的周龄即胎龄。临床上将胎儿期划分为3个阶段：①妊娠早期（first trimester of pregnancy），此期共12周，受精卵从输卵管移行到宫腔着床，细胞不断分裂增长，迅速完成各系统组织器官的形成。此期各组织器官处于形成阶段，若受到感染、放射线、化学物质或遗传等不利因素的影响可引起先天畸形甚至胎儿夭折；②妊娠中期（second trimester of pregnancy），自13周至28周（16周），此期胎儿体格生长，各器官迅速发育，功能日趋成熟。至28周时，胎儿肺泡发育基本完善，已具有气体交换功能，在此胎龄以后出生者存活希望较大；③妊娠后期（third trimester of pregnancy），自29周至40周（12周）。此期胎儿体重迅速增加，娩出后大多能够存活。做好婚前、孕前体检，普及孕前咨询，定期监测胎儿生长发育，避免接触有害物质和滥用药物，预防感染，保持良好心情是孕妇和胎儿的保健工作的重要内容。

（二）新生儿期（neonatal period） 自胎儿娩出脐带结扎至生后28天，此期包含在婴儿期中。新生儿期不仅发病率高，死亡率也高，约占婴儿死亡率（infant mortality）的1/3～1/2，尤以新生儿早期为高。

围生期（perinatal period）：国内定义为胎龄满28周至出生后7天。此期包括了妊娠后期、分娩过程和新生儿早期3个阶段，是小儿经历巨大变化、生命受到威胁重要时期。围生期死亡率（perinatal mortality）是衡量一个国家和地区的卫生水平、产科和新生儿科质量的重要指标，也是评价妇幼卫生工作的一项重要指标。切实做好围生期保健工作，通过儿科和妇产科工作者协作，控制影响围生期死亡率的因素，提高围生期保健水平，有利于降低围生期死亡率。

（三）婴儿期（infant period） 自胎儿娩出脐带结扎至1周岁，其中包括新生儿期。此期为小儿生长发育最迅速的时期，每日需要的总热量和蛋白质相对较高，但其消化功能尚不完善，易发生消化和营养紊乱，发生佝偻病、贫血、营养不良、腹泻等疾病。婴儿期体内来自母体的免疫抗体逐渐消失，而自身免疫系统尚未完全成熟，对疾病的抵抗力较低，易患传染病和感染性疾病。此期保健重点在提倡母乳喂养、指导合理营养和及时添加辅食、实施计划免疫和预防感染。良好生活习惯和心理卫生的培养可从此期开始。

"婴儿死亡率"是指每1000名活产婴儿中在1岁以内的死亡人数，国际上通常以其作为衡量一个国家卫生水平的指标。我国建国之初婴儿死亡率约在200‰，农村则更高。解放后10年（1959年），婴儿死亡率已降至70‰，至90年代中期，婴儿死亡率50.2‰。2000年我国婴儿死亡率为32.2‰，至2007年，婴儿死亡率降至15.3‰。

（四）幼儿期（toddler's age） 自满1周岁至3周岁。体格生长速度减慢，智能发育加速。开始会走，活动范围增大，由于缺乏对危险事物的识别能力和自身保护能力，要注意预防发生意外伤害和中毒，预防传染病，保证营养和辅食的添加，培养良好的饮食习惯和使用餐具的能力。

（五）学龄前期（preschool age） 自满3周岁至6～7岁。此时期体格发育进一步减慢，但智能发育增快、理解力逐渐加强，好奇、好模仿，可用语言表达自己的思维和感情。可进入幼儿园，学习简单文字、图画及歌谣。此时期小儿可塑性很强，应重视思想品德教育，培养他们爱劳动、爱卫生、爱集体、懂礼貌等优良品质。应开始重视眼和口腔卫生。仍应防范发生传染病、意外事故和中毒等。

（六）学龄期（school age） 自6～7岁至青春期前。此期除生殖器官外各器官外形均已与成人接近，智能发育更加成熟，可接受系统的科学文化知识。此期应保证营养、体育锻炼和充足的睡眠，

防止龋齿，保护视力。在学校与家庭配合下重视德、智、体、美、劳方面的教育。

（七）青春期（adolescence） 女孩从11～12岁开始到17～18岁，男孩从13～14岁开始到18～20岁，为中学学龄期。此期开始与结束年龄可相差2～4岁。体格生长再次加速，出现第二个高峰。生殖系统发育加速并趋于成熟，至本期结束时各系统发育已成熟，体格生长逐渐停止。各种疾病的患病率和死亡率降低，精神、行为和心理方面的问题开始增加。加强道德品质教育与生理、心理卫生知识教育，包括性知识教育和其他卫生指导，保证营养为本期保健重点。青春期高血压和肥胖可能是成年和老年期各种心血管疾病的潜在威胁，需做好防治工作。

（毛　萌）

第二章 生长发育

第一节 生长发育规律

从受孕开始，生命就形成了，生长和发育就贯穿于胎儿和儿童期的全过程。它也是儿童区别于成人的最重要特点。生长（growth）是指随年龄的增加，身体各器官和系统的长大，主要表现为形态变化（morphological growth）。可以通过具体的测量值来表示，是量变。发育（development）是细胞、组织、器官功能上的分化与成熟，是质的变化。生长是发育的物质基础，二者密不可分，共同表示机体连续渐进的动态变化过程。这个过程遵循着一些普遍的规律。

（一）生长发育是连续的、有阶段性的过程 在整个儿童时期，生长发育不断进行，但生长速度呈阶段式。例如，生后体重和身长的增加在第一年很迅速，尤其在出生后的前三个月。第一年为生后的第一个生长高峰，第二年以后生长速度逐渐减慢，至青春期生长速度又加快，出现第二个生长高峰（图2-1）。

（二）各系统器官发育不平衡 各器官系统发育顺序遵循一定规律，有各自的生长特点，以适应环境的变化。如神经系统发育较早，脑在生后头2年发育较快；淋巴系统在儿童期迅速生长，于青春期前达高峰，以后逐渐下降到成人水平；生殖系统发育最晚，在青春发育期以前，生殖系统一直处于幼稚期，到了青春发育期我们的生殖系统开始加速发展，在短短的几年左右我们的生殖系统便发育成熟；其他系统如心、肝、肾、肌肉的增长与体格生长平行（图2-2）。各系统生长发育的不均衡使生长发育速度曲线呈波浪式。

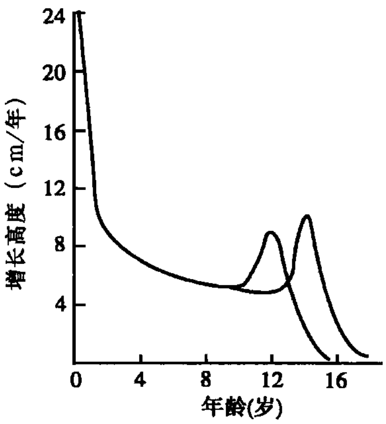


图 2-1 两个生长高峰

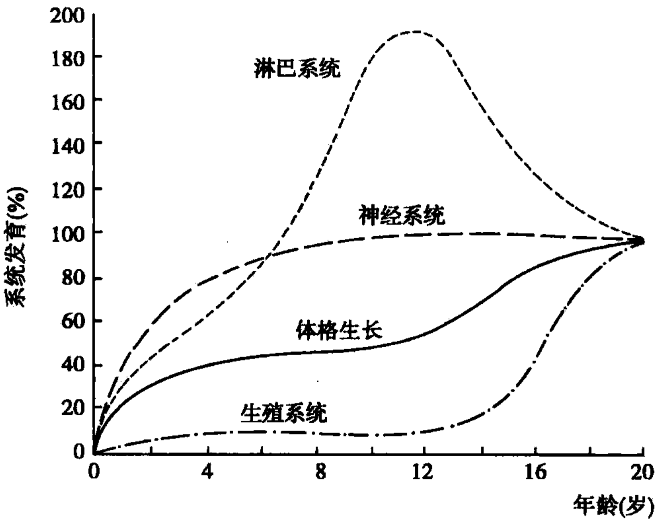


图 2-2 各器官系统发育不平衡

（三）生长发育的一般规律 生长发育遵循由上到下、由近到远、由粗到细、由低级到高级、由简单到复杂的规律。如出生后运动发育的规律是：先抬头、后抬胸，再会坐、立、行（从上到下）；从臂到手，从腿到脚的活动（由近到远）；从全掌抓握到手指拾取（由粗到细）；先画直线后画圈、图形（由简单到复杂）；先会看、听、感觉事物，认识事物，发展到有记忆、思维、分析、判断（由低级到高级）。

（四）生长发育的个体差异 儿童生长发育虽按一定总规律发展，但在一定范围内受遗传、环境的影响，存在着相当大的个体差异，每个人生长的"轨迹"不会完全相同。因此，儿童的生长发育水平有一定的正常范围，所谓的正常值不是绝对的，必须考虑遗传和生存环境对个体的不同影响，以作出正确的判断。

第二节 影响生长发育的因素

小儿的生长发育具有明显的个体差异，这是由多种影响生长发育因素决定的，这些因素概括起来可分为遗传因素和环境因素两大类，后者包括营养、疾病、父母情况、生活环境、社会因素等。

（一）遗传 细胞染色体所载基因是决定遗传的物质基础。小儿生长发育的"轨迹"（trajectory）、特征、潜能、趋势，由父母双方的遗传因素共同决定。种族、家族的遗传信息影响深远，如皮肤、头发的颜色、面型特征、身材高矮、性发育成熟的迟早、对营养素的需要量等。在异常情况下，严重影响生长的代谢缺陷、内分泌障碍、染色体畸形等，更与遗传直接相关。男女性别也影响生长发育，各有其规律与特点。如女孩的平均身高、体重较同龄男孩小，而女孩的语言、运动发育略早于男孩。

（二）营养 小儿的生长发育，无论是宫内还是出生后都需要充足的营养素供给作为物质基础。当营养素供给比例恰当，生活环境适宜，生长潜能就可能得到最好的发挥。宫内生长受限（intrauterine growth restrict，IUGR）的胎儿不仅体格生长落后，严重时可影响脑的发育。大量的流行病学资料显示，宫内生长受限的小儿成年期高血压、糖尿病、肥胖的发生率高于出生体重正常的儿童。生后营养不良，特别是第1～2年严重营养不良，影响体格发育，机体免疫、内分泌、神经调节等功能低下。

（三）疾病 疾病对生长发育的阻碍作用十分明显。急性感染常使体重减轻；长期慢性疾病则使体重和身高的发育均受影响；内分泌疾病常引起骨骼生长和神经系统发育迟缓，如先天性甲状腺功能减低症等；先天性疾病，如先天性心脏病时常伴随生长迟缓。

（四）母亲情况 胎儿在宫内的发育受孕母生活环境、营养、情绪、疾病等各种因素影响；如妊娠早期的病毒性感染可导致胎儿先天畸形；妊娠期严重营养不良可引起流产、早产和胎儿体格生长以及脑发育迟缓；母亲妊娠早期受到某些药物、X线照射、环境中毒物和精神创伤的影响，可使胎儿发育受阻。TORCH感染是导致出生缺陷发生的主要生物因素之一。这五种病原感染的范围广、危害大。妊娠期感染不仅危害母体，往往还对胎儿产生严重不良后果，可以导致流产、早产、死胎或胎儿生长迟缓、发育畸形，而且通过产道和母乳还可以引起新生儿感染，如果累及神经系统，可造成不同程度的智力障碍以及各种瘫痪、失聪、失明等后遗症，从而严重影响人口素质。1971年Nahmias等为了便于记忆将这些疾病英文病名的第一个字母组合起来，概括为TORCH感染：其中T代表弓形虫（toxoplasma）；R代表风疹（rubella）；C指巨细胞病毒（cyto megalovirus，CMV）；H代表疱疹病毒（herpesvirus）；O指其他病原（others）如梅毒等。

（五）生活环境 良好的居住环境，如阳光充足、空气新鲜、水源清洁、无噪音、居住条件舒适，配合好的生活习惯、科学护理、良好教养、体育锻炼、完善的医疗保健服务等都是促进儿童生长发育达到最佳状态的重要因素。国内外学者均证实由工业化造成环境污染可以影响儿童的生长发育，如铅、镉污染。生活环境对儿童健康的重要作用往往容易被家长和儿科医生忽视。随着社会进步，生命质量提高，生活环境好坏在一定程度上决定儿童生长发育的状况。

（六）社会因素的影响 社会因素的影响是多方面的，主要取决于父母职业、受教育程度和家

庭经济状况。已有大量的调查资料显示贫穷、家庭破裂、药物滥用以及酗酒等许多社会因素能直接或间接阻碍儿童的生长发育。儿童虐待（child abuse）和疏忽（neglect）在世界范围内都是有害儿童身心健康的社会问题。虐待是指故意给予儿童外力的伤害；疏忽则是故意不给儿童适当的照顾。美国每年大约有200万件此类事件发生，严重影响儿童正常的生长发育。

综上所述，遗传潜力决定了生长发育水平，同时这种潜力从受精卵开始就受到一系列环境因素的作用与调节，表现出个体的生长发育模式。因此，生长发育水平是遗传与环境共同作用的结果。

第三节 体 格 生 长

常用反映儿童体格生长的指标有体重、身高、坐高、头围和胸围五项。

（一）体重（weight） 是评价儿童生长最为重要的指标之一。包括各器官、系统和体液的总量。体重可以受多种因素如：营养、辅食添加、疾病等的影响。因为体重受环境因素影响较大，常作为生长监测的指标。生后生长曲线是宫内生长曲线的延续。它反映儿童的营养状况，尤其是近期的营养状况。我国2005年九市城区调查结果显示平均男婴出生体重为3.3±0.4kg，女婴为3.2±0.4kg，与世界卫生组织的参考值一致。新生儿体重有生理性下降，多在出生后3～4日达最低点，以后逐渐回升，至生后第7～10日又达到出生时的体重，但早产儿体重达到出生时体重的速度较慢。体重在出生后前3个月增长最快，一般为每月增长600～1000克，3～6个月每月平均增加约600～800g。1岁以内是体重增加的最快速时期，就是所谓的“第一个生长高峰”。

在临床药量和输液量的计算时，可用以下的公式简单估算：

<6个月龄婴儿体重：出生体重+月龄×0.7（kg）；

7～12个月龄婴儿体重：6（kg）+月龄×0.25（kg）；

1岁时为出生体重的3倍；

2岁时为出生体重的4倍；

2岁至青春前期体重：体重（kg）=年龄（岁）×2+7（或8）。

需要注意的是在进行生长评价时应以儿童实际体重的变化趋势为依据，不能用“公式”计算来评价。

（二）身高（height） 是指头、脊柱与下肢长度的总和。主要反映的是长期营养状况，短期内影响生长发育的因素（营养、疾病等）对身长影响不明显。它受遗传、种族和环境的影响较为明显。身长的增加同体重一样，也是在生后第一年增长最快。

身高的简单估算：出生时为50cm；

1岁时为75cm；

2岁时为85cm；

2～12岁：身长（cm）=年龄（岁）×6+77

3岁以下儿童应仰卧位测量，谓身长（recumbent length），3岁以上立位测量，谓身高（height）。

（三）坐高（sitting height） 是指由头顶到坐骨结节的高度。3岁以下取卧位测量，称顶臀长（crown-rump length）。代表头颅及脊柱的发育。坐高/身高（%）随年龄增长而下降。出生时为0.67，14岁时为0.53。

（四）头围（head circumference） 是自眉弓上缘经枕骨结节绕头一周的长度。它是反映颅骨生长和脑发育的一个重要指标。头围的测量在2岁以内最有价值；连续追踪测量比一次测量更为重要；受双亲头围大小的影响。出生时平均33～34cm；1岁时46cm；2岁时48cm；15岁时54～58cm，基本同成人（图2-3）。头围过小常提示脑发育不良，过大或增长过快则要考虑有无脑肿瘤、脑积水的可能。

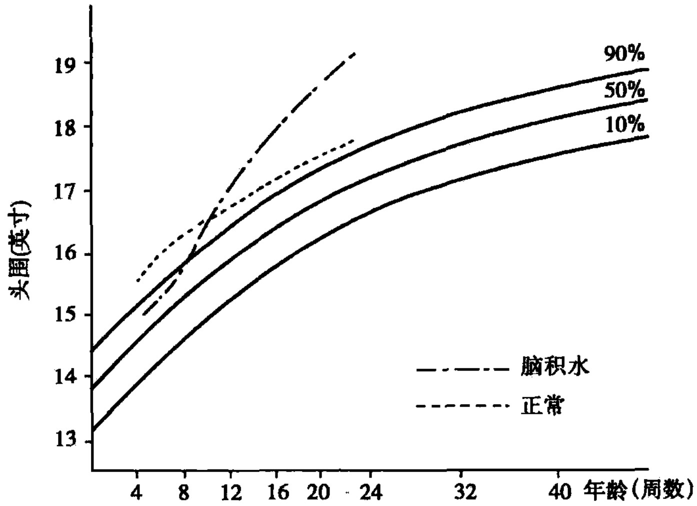


图 2-3 头围的增长

（五）胸围（chest circumference） 是自乳头下缘经肩胛下缘绕胸一周的长度。由于呼吸运动的影响，测量时取呼、吸气测量值的平均值。反映肺和胸廓的发育。孩子在出生时，胸围值小于头围值，随着月龄的增长，胸围值逐渐赶上头围值。一般在1岁时，胸围值与头围值相等。但现在由于普遍营养状况较好，很多婴儿在未满1岁时胸围就赶上了头围。

（六）上臂围（upper arm circumference，UAC）的增长 代表上臂围肌肉、骨骼、皮下脂肪和皮肤的发育。1岁以内上臂围增长迅速，1～5岁增长缓慢，约1～2cm。可用上臂围测量筛查5岁以下小儿营养状况：> 13.5cm为营养良好；12.5～13.5cm，营养中等；< 12.5cm为营养不良。

第四节 与体格发育有关的各系统发育

一、骨骼

（一）颅骨 颅骨的发育主要通过头围、骨缝闭合以及前、后囟闭合时间来衡量。颅骨缝出生时可略微分开，3～4个月闭合；后囟，出生时已闭合或接近闭合，最迟出生后6～8周闭合；前囟，1～1.5岁闭合，最迟不超过2岁（图2-4）。

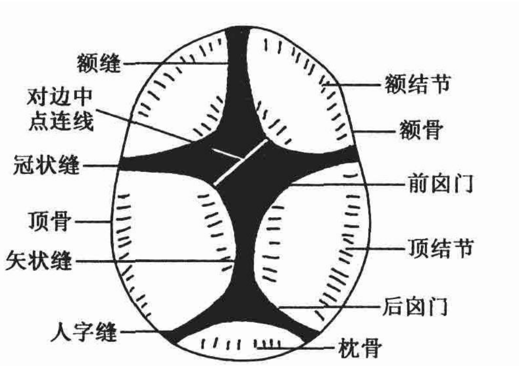


图 2-4 前囟发育

前囟检查在儿科临床有非常重要的意义，不仅大小而且张力的变化均提示某些疾病的可能。前囟早闭、头围小提示脑发育不良；前囟闭合延迟可见于脑积水、佝偻病和甲状腺功能低下等；前囟张力增加提示颅内高压；当前囟凹陷则提示脱水。

（二）牙齿 牙齿的发育与骨骼有一定的关系，但因胚胎来源不完全相同，牙齿与骨骼发育不完全平行。牙胚的发生从胚胎第6周开始，逐渐出现20个乳牙胚。乳牙共20个，一般6个月起（4～10个月）开始出乳牙,2～2岁半出齐。2岁以内乳牙数目约等于月龄减4～6。在乳牙胚继续发育的同时，从乳牙胚的舌侧长出20个恒牙胚，将来发育成为20个恒牙，并与乳牙替换。在恒牙胚的两端各在胚胎10月，出生后2年、5年分别长出第1、2、3恒磨牙胚。6岁左右开始出恒牙即第1磨牙。7～8岁之后乳牙按萌出顺序逐个脱落换之以恒牙。12岁左右出第2磨牙，18岁以后出第3磨牙（智齿），恒牙一般20～30岁出齐，共32个。出牙时个别小儿出现低热、流涎、睡眠不安、烦躁等反应。较严重的营养不良、佝偻病、甲状腺功能减低症、先天愚型等患儿可有出牙较迟，牙釉质差等。

（三）脊柱　脊柱的生长反映椎骨的发育。新生儿脊柱是直的，没有生理弯曲；3个月左右随着婴儿抬头出现第一个弯曲即颈部前凸；6个月左右会坐时出现第二个弯曲-胸部脊柱后凸；1岁以后能站立出现第三个弯曲-腰部脊柱前凸；6～7岁时韧带发育完善，弯曲被固定。这些生理弯曲的形成，能使身体保持平衡并直立行走。坐、立、走的姿势和骨质的病变（如骨结核等）会影响脊柱的发育。

（四）骨的发育　包括骨化与生长。在胚胎期即开始进行。骨化有两种形式，一种为膜化骨，包括颅盖诸骨和面骨。膜化骨是间充质细胞演变为成纤维细胞，形成结缔组织膜，在膜的一定部位开始骨化，成为骨化中心（ossification center），再逐步扩大，完成骨的发育。另一种为软骨内化骨，包括躯干及四肢骨和颅底骨等。软骨内化骨是由间充质细胞演变为软骨原基，后由成骨细胞的成骨活动而形成原始骨化中心。以后，还出现继发骨化中心。骨化中心不断扩大，最后软骨原基全部骨化，原始与继发骨化中心互相愈合而完成骨骼的发育。骨化中心出现的多少可反映长骨的成熟程度。一般通过X线测定儿童长骨干骺端骨化中心的数目来判断骨骼发育的成熟程度，即骨龄（bone age）。腕部骨化中心发育顺序：3～4个月：头、钩骨；2～3岁：三角骨；3～5岁：月骨及大、小多角骨；5～6岁：舟骨；6～8岁：尺骨远端骨化中心；9～10岁：豆状骨。8岁以前腕部骨化中心数约为其岁数加1。骨龄是一个独立的生长指标，不依赖年龄和生长速度的变化。动态观察骨龄的变化对评价个体的生长态势及小儿内分泌疾病疗效有重要意义。

二、肌肉及皮下脂肪

（一）肌肉系统发育　胎儿期肌肉组织生长较差，出生后随着活动增加逐渐生长，基本与体重增加平行。儿童肌肉纤维较细，间质组织较多。生后肌肉的生长主要是肌纤维增粗，5岁以后则肌肉增长明显，并有性别差异。男孩肌肉占体重比例明显大于女孩。肌肉的生长与营养状况、生活方式、运动量密切有关。肌肉生长异常可见于重度营养不良、进行性肌萎缩等病症。

（二）脂肪组织发育　脂肪组织的生长发育主要表现为脂肪细胞数目的增加和体积增大。脂肪细胞数目增加主要在胚胎中后期、生后第1年以及青春期。脂肪组织是机体储存能量的主要场所，在机体需要时动员，释放能量。但是近年来的研究发现，脂肪组织还是一个活跃的内分泌器官。过多的脂肪储存可增加肥胖、高血脂以及心脑血管疾病的危险性。

三、生殖系统的发育

（一）女性生殖器官　包括卵巢、子宫、输卵管和阴道。乳房发育是女孩青春期开始的第一个体征，然后是阴毛和腋毛的发育。月经初潮是性功能发育的主要标志。初潮年龄有个体差异，受遗传、营养状况和经济文化水平等因素的影响。在美国从1850～1950年，初潮年龄每十年降低2个月，但现在已达到平衡。

（二）男性生殖器官　包括睾丸、附睾和阴茎。男孩青春期出现的第一个最显著的第二性征变化是睾丸体积增大，随后是阴茎变长、增粗和阴毛出现，腋毛和胡须在阴毛生长2年后出现。第一次射精的平均年龄受心理、文化和生物因素的影响。青春期发育的年龄有很大的个体差异。

第五节　神经、心理发育

儿童神经心理发育主要是指感知、运动、语言的发育，以及记忆、思维、情感、性格等心理活动的发展。它与儿童的智力发育密切相关，是儿童健康成长的一个重要方面。

神经、心理发育以神经系统发育和成熟为物质基础。在胎儿期，神经系统发育领先于其他各系统，新生儿脑重已达成人脑重25%左右，此时神经细胞数目已与成人相同，但其树突与轴突少而短。出生后脑重量的增加主要是神经细胞体积的增大和树突的增多、加长，以及神经髓鞘的形成和发育。

神经的髓鞘化约在4岁左右完成，在此之前，尤其在婴儿期，各种刺激引起的神经冲动传导速度较缓慢，且易于泛化，不易形成兴奋灶，易疲劳而进入睡眠状态。

一、感知的发育

（一）视感知发育 新生儿已有视觉感应功能，瞳孔有对光反应，在安静清醒状态下可短暂注视物体，但由于眼肌调节能力差，物体太远或太近时都看不清楚，只能看清15～20cm内的事物。新生儿期后视感知发育迅速，1个月后可凝视光源，开始有头眼协调；3～4个月时喜看自己的手，头眼协调较好；6～7个月时目光可随上下移动的物体垂直方向转动；8～9个月时开始出现视深度感觉，能看到小物体；18个月时已能区别各种形状；2岁时可区别垂直线与横线；5岁时已可区别各种颜色；6岁时视深度已充分发育。

（二）听感知发育 出生时鼓室无空气，听力差；生后3～7日听觉已相当良好；3～4个月时头可转向声源，听到悦耳声时会微笑；7～9个月时能确定声源，区别语言的意义；13～16个月时可寻找不同响度的声源；4岁时听觉发育已经完善。听感知发育和儿童的语言发育直接相关，听力障碍如果不能在语言发育的关键期内或之前得到确诊和干预，则可因聋致哑。根据国外调查资料显示，新生儿听力障碍的发生率约为1‰～3‰，而重症监护病房的高危新生儿听力障碍的发生率则可达2%～4%。新生儿听力筛查是早期发现听力障碍的有效方法。目前我国正逐步将其纳入常规新生儿筛查内容。

（三）味觉和嗅觉发育 出生时味觉发育已很完善。他接触的第一种食物是略带甜味的母乳，因此婴儿对于甜的东西是非常敏感的。嗅觉中枢与神经末梢已发育成熟；3～4个月时能区别愉快与不愉快的气味；7～8个月开始对芳香气味有反应。

（四）皮肤感觉的发育 皮肤感觉包括触觉、痛觉、温度觉及深感觉等。触觉是引起某些反射的基础。新生儿眼、口周、手掌、足底等部位的触觉已很灵敏，而前臂、大腿、躯干的触觉则较迟钝。新生儿已有痛觉，但较迟钝；第2个月起才逐渐改善。出生时温度觉就很灵敏。

二、运动的发育

运动发育可分为大运动（gross motor）和精细运动（fine motor）两大类。正常儿童大运动发育的里程碑是孩子发育阶段中获得某项大运动功能的年龄，里程碑是一个较宽的范围，它是有一定规律的。所有的发育里程碑是有顺序的，孩子一般获得一个能力后，才能学会下一个能力；发育的过程一般都是沿着从头向脚的方向，如孩子首先学会的是控制头部，然后控制四肢、躯干和腿；孩子学到某些技能后，丧失某些原始的反射和运动。当孩子学会有目的地抓握物体后，必然丧失原始的抓握反射。

（一）大运动的发育 大运动又称大肌肉运动，是指涉及胳膊、腿、足部肌肉或全身的较大幅度的动作，如爬、跑、跳等。大运动发育的里程碑如下：4个月时抬头很稳；6个月时能双手向前撑住独坐；8个月时能坐稳；7个月能有意识地从仰卧位翻身至俯卧位或从俯卧位至仰卧位；8～9个月可用双上肢向前爬；11个月时可独自站立片刻；15个月可独自走稳；24个月时可双足并跳；30个月时会独脚跳。

（二）精细运动的发育 精细运动相对于大运动而言是较小的动作，例如用大拇指和食指捏起东西等。精细运动发育的里程碑如下：3～4个月时握持反射消失；6～7个月时出现换手与捏、敲等探索性动作；9～10个月时可用拇、食指拾物，喜撕纸；12～15个月时乱涂画；18个月时能叠2～3块方积木；2岁时可叠6～7块方积木，会翻书。

三、语言的发育

语言是儿童学习和认识四周事物的媒介，语言的发育要经过发音、理解和表达3个阶段。语言

能力正常与否，往往会影响儿童整体发展。新生儿已会哭叫，以后咿呀发音；6个月月龄时能听懂自己的名字；12个月月龄时能说简单的单词，如“再见”、“没了”。18个月月龄时能用15～20个字，并指认、说出家庭主要成员的称谓；24个月月龄时能指出简单的人、物名和图片，而到3岁时几乎能指认许多物品名，并说有2～3个字组成的短句；4岁时能讲述简单的故事情节。

四、心理活动的发展

（一）社会行为（personal-social behavior） 2～3个月时婴儿出现社会性的笑，并能以笑、停止啼哭、发音等行为表示认识父母；7～8个月的小儿可表现出认生、对发声玩具感兴趣等；9～12个月时是认生的高峰；12～13个月小儿喜欢玩变戏法和躲猫猫游戏；18个月的儿童逐渐有自我控制能力，成人在附近时可独自玩很久；2岁时不再认生，易与父母分开；3岁后可与小朋友做游戏，并能遵循游戏规则。

（二）注意（attention）的发展　婴儿期以无意注意为主，他们的注意力集中的时间不仅短暂，而且很容易转移。随着年龄的增长逐渐出现有意注意。5～6岁后儿童能较好控制自己的注意力。

（三）记忆（memory）的发展　记忆是将所学得的信息“贮存”和“读出”的神经活动过程，可分为感觉、短暂记忆和长久记忆三个不同的系统。长久记忆又分为再认和重现两种，再认是以前感知的事物在眼前重现时能被认识，重现是以前感知的事物虽不在眼前重现，但可在脑中重现。1岁内婴儿只有再认而无重现，随年龄的增长，重现能力亦增强。幼年儿童只按事物的表面特性记忆信息，以机械记忆为主。随着年龄的增加和理解、语言思维能力的加强，逻辑记忆逐渐发展。

（四）思维（thinking）的发展　1岁以后的儿童开始产生思维，在3岁以前只有最初级的形象思维；3岁以后开始有初步抽象思维；6～11岁以后儿童逐渐学会综合分析、分类比较等抽象思维方法，具有进一步独立思考的能力。

（五）想象的发展　新生儿无想象能力；1～2岁儿童仅有想象的萌芽。学龄前期儿童仍以无意想象为主，有意想象和创造性想象到学龄期才迅速发展。

（六）情绪、情感的发展　新生儿因生后不易适应宫外环境，较多处于消极情绪中，表现不安、啼哭，而哺乳、抱、摇、抚摸等则可使其情绪愉快。婴幼儿情绪表现特点是时间短暂、反应强烈、容易变化、外显而真实。随着年龄的增长，儿童对不愉快因素的耐受性逐渐增加，能够有意识地控制自己，使情绪逐渐趋向稳定。

（七）个性和性格的发展　根据艾里克森的个性发展论，性格是在人的内动力和外环境产生和解决矛盾的过程中发展起来的，具有阶段性：婴儿期（信赖—不信赖），所有生理需要都仰赖成人，如果与成人无依恋关系，将产生不安全感和情绪问题；幼儿期（自主—怀疑），开始有自理能力，但仍需依赖成人，故依赖性和违拗性行为交替出现；学龄前期（主动—内疚），自理能力提高，有主动行为，但经常因失败而产生失望和内疚；学龄期（满足—自卑），因学习能力提高和某些行为得到认可而满足，又因经常失败而产生自卑；青春期（自我评价—自我意识混乱），发育接近成人，认知能力提高。心理适应能力增强但容易波动，在感情问题、伙伴问题、职业选择、道德评价和人生观等问题上处理不当易发生性格变化。性格的形成有遗传影响，但主要靠生活环境和教育，一旦形成即相对稳定。

第六节　儿童神经心理发育的评价

伴随体格生长，儿童神经心理的发育也趋于完善。神经心理发育包括感知、运动、语言、情感、思维、判断和意志性格等方面，对这些能力的评价称为心理测试。目前有许许多多种智力测验及智力量表，有测验小儿综合能力的，也有测验某一方面能力的。通常临床上又将这些测验分为筛查性测验和诊断性测验两大类。

（一）筛查性测验（screening tests） 是一些比较简单、快速、经济的方法。有的也适用于群体测试。可以在较短的时间内筛查出发育或智力方面的问题。可疑和异常者应进行诊断量表测验。

1. 丹佛发育筛选测验（Denver developmental screening test，DDST） 将105个项目分布在四个能区，适用于0～6岁的儿童。其结果的判断分为正常（DQ > 90），可疑（DQ=89～68），异常（DQ < 69）。在婴儿早期应用有助于及时发现脑瘫等神经系统疾病。

2. 图片词汇测验（Peabody picture vocabulary test，PPVT） 适用于2岁半至18岁儿童。是智力落后常用的一种智力测验方法。此方法通过听觉词汇来测试语言智能，测试时不需要受试者讲话和操作，适用于某些特殊情况如偏瘫、失语等。测试结果并不会全面反映智力水平，主要侧重言语智力。

（二）诊断性测验（diagnostic tests）

1. 盖塞尔发育测验（Gesell test） 盖塞尔发育量表包括四大行为领域的63个行为项目，四大行为领域是运动（大运动和精细动作）、语言（表情、发音、理解和表达语言等）、适应（精细感觉、协调运动和适应环境等）、个人社会交往（自理生活、游戏和与人交往等）。适用于4～6岁的儿童。它是一种诊断量表，具有较为可靠的诊断价值。智能发育水平应用发育商来表示，如果发育商（DQ）各领域都低于65～75，应怀疑有智能发育落后，还需要观察其他临床指标来确定是否有发育落后。

2. Bayley婴儿发育量表 适用于2～30个月婴幼儿，包括精神发育量表、运动量表和婴儿行为记录。

3. Wechsler智能量表 包括儿童智力量表修订版（WISC-R）（适合6～16岁儿童）和学龄前和学龄初期智力量表（WPPSI）（适合4～6岁半儿童）。测查一般智力水平、言语智力水平、操作智力水平和各种具体能力（如知识、计算、记忆、抽象思维等），是智力评估和智力低下诊断的重要方法之一。

需要注意的是心理测试只用于评判儿童神经心理发育水平，不能诊断疾病；发育量表的功能是测验婴幼儿在某一年龄阶段的神经心理功能发展水平，并不能完全预示以后能力的高低。心理测试必须由经过专门训练的专业人员进行；根据目的选择测验；测试过程中与被试儿童建立友好、信任的关系；正确解释测验结果并对结果保密。

第七节 生长发育偏离

（一）生长发育评价 正确的评价基于准确的测量数据、定期纵向随访和可信的参照人群值。评价内容包括发育水平、生长速度和匀称程度三个方面。目前临床常用WHO推荐美国国家卫生统计中心（NCHS）的资料和卫生部推荐2005年中国九大城市儿童的体格生长数据为参照人群值。

发育水平（growth level） 将某一年龄时点所获得的某项体格生长指标测量值与参考人群值比较，得到该儿童在同质人群中所处的位置，即为此儿童该项体格生长指标在此年龄的生长水平，通常以等级表示其结果。

生长速度（growth velocity） 是对某一单项体格生长指标定期连续测量（纵向观察），将获得的该项指标在某一年龄阶段的增长值与参照人群比较，得到该儿童此项体格生长指标的生长速度。

匀称程度（proportion of body） 是对体格生长指标之间关系的评价。为常用的评价方法有指数法、离差法等。

1. 指数法（index method）

（1）Kaup指数：Kaup指数=体重（kg）/ 身高（cm）$^2 \times 10^4$反映人体营养状况和骨骼、肌肉充实度的指标，尤其适用于婴幼儿。其实际含义是单位面积中所含的体重。正常值为15～19，> 22为肥胖，10～13为营养不良。

（2）体重指数：体重指数（body mass index，BMI）=体重（kg）/ 身高（m）^{2} 它不仅能较敏

感地反映体型胖瘦，受身高的影响较小，与皮脂厚度、上臂围等反映体脂累积程度指标的相关性也比较高，因此近年来受国内外学者高度重视，常用于区别正常或肥胖和评价肥胖程度。儿童青少年BMI大于或等于同年龄同性别85th百分位为超重，大于或等于95th百分位应考虑肥胖。目前国外通过大样本调查已绘制出2～18岁年龄组BMI百分位线表，我国尚缺乏有关数据。

2. 百分位数法　百分位数法的表示方法有多种，其中以百分位数曲线图法（percentile curve）使用最为广泛。按某项发育指标的第3、10、25、50、75、90和97百分位数在坐标图中划出7条曲线，作为评定儿童发育的标准。定期将个体儿童所测体格生长指标数值绘制成一条曲线与标准曲线比较，即可看出儿童的发育水平、速度及趋势。生长发育曲线图是联合国儿童基金会为改善世界营养状况、预防营养不良、保护儿童生存倡导的四项适宜技术（GOBI）之一，目前WHO和许多国家用以评价儿童少年生长发育现状和发展趋势的主要标准。本方法形象直观，反映发育水平准确，特别便于动态观察。

3. 等级评价法　等级评价法是离差法（deviation method）中最常用的一种。它利用标准差与均值的位置远近划分等级。评价时将个体该发育指标的实测值与同年龄、同性别相应指标的标准比较，以确定发育等级。国内最常用五等级评价标准见表2-1。

表2-1　五等级划分方法

等级	离差法	百分位数法
上	$> X + 2SD$	$> P_{97}$
中上	$X + (1SD \sim 2SD)$	$P_{75\sim97}$
中	$X \pm 1SD$	$P_{25\sim75}$
中下	$X - (1SD \sim 2SD)$	$P_{3\sim25}$
下	$< X - 2SD$	$< P_3$

等级评价法的优点是方法简单，易掌握，可较准确、直观地了解个体儿童的发育水平高低，但动态变化趋势不够直观。

目前WHO积极推荐使用年龄别体重（weight for age）、年龄别身高（height for age）和身高别体重（weight for height）对儿童的生长进行评价。

年龄别体重：是指相对于某一年龄应有的体重。该指标的下降可反映长期或近期营养不良。

年龄别身高：是指相对于某一年龄应有的身高。通常反映过去较长期或者是慢性营养不良造成的生长迟缓（stunting）。

身高别体重：是指相对于某一身高应有的体重。反映近期急性营养不良造成的消瘦状态（wasting）。

在进行营养不良筛查时，应先使用“年龄别身高”，排除生长迟滞者，再用“身高别体重”筛查出消瘦者；两者合并，构成全部营养不良人群。如果不使用“年龄别身高”指标，那些身高、体重发育都差（又瘦又矮）的患儿容易被漏掉，甚至被错误当作正常，从而影响结果的准确性。

单一指标评价儿童生长发育与营养状况时都有其局限性，最好采用多种指标综合起来进行评价，才能得到比较全面、客观的结果。

（二）生长偏离（growth deviation）　体格生长偏离是指儿童体格生长偏离正常的轨道，主要包括低体重、消瘦、肥胖和身材矮小、高大。导致幼儿体格生长偏离的原因是复杂的，包括遗传因素、营养因素、疾病因素、体质因素和心理因素等。

第八节　心理行为异常

一、儿童行为问题

儿童在发育过程中出现的行为问题较为常见，影响儿童身心健康。近年调查资料表明，我国少年儿童的行为问题检出率为8.3%～12.9%。儿童行为问题多表现在儿童日常生活中，容易被家长忽略或被过分估计。因此，区别正常的和异常的儿童行为非常必要。

儿童的行为问题一般可分为：①生物功能行为问题：如遗尿、遗便、多梦、睡眠不安、夜惊、

食欲不佳、过分挑剔饮食等；②运动行为问题：如儿童擦腿综合征、咬指甲、磨牙、吸吮手指、咬或吸衣物、挖鼻孔、咬或吸唇、活动过多等；③社会行为问题：如破坏、偷窃、说谎等；④性格行为问题：如惊恐、害羞、忧郁、社交退缩、交往不良、违拗、易激动、烦闹、胆怯、过分依赖、过分敏感、嫉妒、发脾气等；⑤语言问题：如口吃等。男孩的行为问题多于女孩，男孩多表现为运动与社会行为问题；女孩多为性格行为问题。儿童行为问题的发生与家庭环境、父母对子女的期望、教养方式、父母的文化、学习环境等显著相关。多数儿童的行为问题可在发育过程中自行消失。

（一）屏气发作 为呼吸运动暂停的一种异常性格行为问题，多发于6～18个月婴幼儿，5岁前逐渐自然消失。呼吸暂停发作常在情绪急剧变化时，如发怒、恐惧、剧痛、剧烈叫喊时出现，多有换气过度，使呼吸中枢受抑制，哭喊时屏气，脑血管扩张，脑缺氧时可有昏厥、丧失意识、口唇发绀，躯干、四肢挺直，甚至四肢抽动，持续0.5～1分钟后呼吸恢复，症状缓解，口唇返红，全身肌肉松弛而清醒，一日可发作数次。这种婴儿性格多暴躁、任性、易发脾气。对此类儿童应加强家庭教养，遇到矛盾冲突时应耐心说理解释，避免粗暴打骂，尽量减少孩子发脾气和哭闹的机会。

（二）吮拇指癖与咬指甲癖 3～4个月后的婴儿生理上有吮吸要求，常自吮手指尤其是拇指以安定自己。这种行为常发生在饥饿时和睡觉前，随年龄增长而消失。但也有小儿因心理上得不到满足而出现精神紧张、恐惧焦急，如果未获父母充分的爱，又缺少玩具、音乐、图片等视听觉刺激，孤独时便以吮拇指自娱，渐成习惯，直至年长时尚不能戒除。长期吮手指可影响牙齿、牙龈及下颌发育，致下颌前突、齿列不齐，妨碍咀嚼。咬指甲癖的形成过程与吮拇指癖相似，系情绪紧张、感情需求得不到满足而产生的不良行为，多见于学龄前期和学龄期儿童。要多加爱护和关心此类孩子，消除其抑郁孤独心理。当其吮拇指或咬指甲时应分散其注意力，鼓励小儿建立改正坏习惯的信心，切勿打骂讽刺，使之产生自卑心理。在手指上涂抹苦药等方法也往往起不到好的效果。

（三）遗尿症 正常小儿在2～3岁时已能自己控制排尿，如在5岁后仍发生不随意排尿即为遗尿症。遗尿症大多发生在夜间熟睡时，称夜间遗尿症。遗尿症可分为原发性和继发性两类：原发性遗尿症较多见，多有家族史，男多于女（2～3 ∶ 1），无器质性病变，多因控制排尿能力迟滞所致；继发性遗尿症大多因全身性或泌尿系疾病如糖尿病、尿崩症等引起，其他如智力低下、神经精神创伤、泌尿道畸形、感染，尤其是膀胱炎、尿道炎、会阴部炎症等也可引起继发性遗尿现象。继发性遗尿症在处理原发疾病后症状即可消失。

原发性遗尿多发生在夜间，偶见白天午睡时或清醒时。发生频率不一，自每周1～2次至每夜1次、甚至一夜数次不等。在健康状况欠佳、疲倦、过度兴奋、紧张、情绪波动等时可使症状加重，有时会自动减轻或消失，亦可复发。约50%患儿在3～4年内发作次数逐渐减少而自愈，也有部分患儿持续遗尿直至青春期，往往造成严重的心理负担，影响正常生活与学习。

对遗尿症患儿要首先除外能引起继发性遗尿的全身或局部疾病，详细询问病史，如有无尿急、尿频、尿痛等泌尿系感染症状；家庭及与个人情况有关的学校和社会情况；以及训练小儿排尿过程等。全身和会阴部检查也很重要。应做检验项目包括尿常规、尿糖、中段尿培养等。

原发性遗尿症的治疗必须首先要取得家长和患儿的合作。要指导家长安排适宜的生活制度和坚持排尿训练，绝对不能加以责骂、讽刺、处罚等，否则会加重患儿心理负担。应训练患儿将排尿间隔逐渐延长，每次排尿务必排尽；晚餐后应控制入水量，睡前排尿和不宜过度兴奋；睡熟后父母可在其经常遗尿时间之前唤醒，使其习惯于觉醒时主动排尿，必要时亦可采用警报器协助训练。药物治疗约80%左右有效，常用者为去氨加压素（desmopessin，DDAVP），为抗利尿药，以减少泌尿量，0.1～0.2/次，晚饭前口服，疗程3～6个月。亦可用盐酸丙咪嗪治疗。

（四）儿童擦腿综合征 是儿童通过擦腿引起兴奋的一种运动行为障碍。在儿童中并不少见，女孩与幼儿更多见。儿童智力正常，发作时神志清醒，多在入睡前、醒后或玩耍时发作，可因分散注意力而终止。发作时，女孩多喜坐硬物，手按腿或下腹部，双下肢伸直交叉夹紧，手握拳或抓住东西使劲；男孩则多表现伏卧在床上来回蹭，或表现与女孩类似。女孩发作后有外阴充血，分泌物

增多或阴唇色素加深；男孩阴茎勃起，尿道口稍充血，有轻度水肿。有人认为，儿童擦腿综合征是因外阴局部受刺激形成反复发作。有研究发现发作时儿童有性激素水平紊乱。该病病因不明，治疗意见尚不统一，公认的有效措施包括使患儿平时生活轻松愉快，解除心理压力，鼓励其参与各种游戏活动等心理行为治疗。有发作征象时以有趣事物分散儿童的注意力，睡前让儿童疲倦后很快入睡，醒后立即起床，均可减少发作机会。注意儿童会阴清洁，除每日清洗外，婴幼儿白天玩耍时也应使用尿布或纸尿裤，尽早穿满裆裤，保护会阴皮肤，避免感染。发作表现有时需与癫痫鉴别，应做脑电图。该病多随年龄增长而逐渐自行缓解。

（五）注意力缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD） 也称多动症，是指智力正常或基本正常的小儿，表现出与年龄不相称的注意力不集中，不分场合的过度活动，情绪冲动并可有认知障碍和学习困难的一组症候群。ADHD是儿童、青少年最多见的精神行为问题之一。其患病率约为3%～5%，男孩明显比女孩多，男：女为4～9：1。症状大多在学龄前出现，但9岁左右是症状最突出的年龄。病因及发病机制至今尚不十分清楚，多数研究认为，该病是由多种因素如生物因素、社会心理因素等协同作用造成的一种综合征。为学龄儿童中常见的行为问题，主要表现为注意力不集中、多动、冲动行为，常伴有学习困难，但智能正常或接近正常。诊断主要依靠病史、体格检查以及心理评估。心理评估中包括智力测验、注意力评定（CPT）和问卷量表（Conners量表）。药物治疗可选用哌甲酯（又名利他林）、托莫西汀以及三环类抗抑郁药类。行为治疗与指导对ADHD患儿的预后非常重要，需要家庭、医院及学校三方面配合。有关ADHD的预后尚缺乏流行病学资料。

二、学习障碍

学习不仅是阅读、书写、计算等能力，还包括获得这些技能的整个学习过程。正常发展的认知能力、正常的感觉（尤其是听、视觉）器官功能、正常的运动发育、正常情绪和良好环境是学习的基本条件。学习障碍属特殊发育障碍，是指在获得和运用听、说、读、写、计算、推理等特殊技能上出现明显困难，并表现出相应的多种障碍综合征。中枢神经系统的某些功能障碍也会导致学习技能上的困难。学龄期儿童发生学习障碍者较多，小学2～3年级为发病高峰，男孩多于女孩。学习障碍可有学习能力的偏异（如操作或语言能力）；协调运动障碍，如眼手协调差，影响绘图等精细运动技能的获得；分不清近似音，影响听、说与理解；理解与语言表达缺乏平衡，听与阅读时易遗漏或替换，不能正确诵读，构音障碍，交流困难；知觉转换障碍，如听到“狗”时不能就想到“狗”，立即写出“狗”字；视觉-空间知觉障碍，辨别能力差，常分不清6与9，b与d等，影响阅读能力等。学习障碍儿童不一定智力低下，但由于其认知特性导致患儿不能适应学校学习和日常生活。在拒绝上学的儿童中有相当部分是学习障碍儿童，对他们应仔细了解、分析原因，采取特殊教育对策。

（毛　萌）

第三章　儿童保健原则

第一节　各年龄期儿童的保健要点

儿童保健（primary of child care）的目的是在研究儿童各年龄期生长发育的规律及其影响因素的基础上，采取有效措施，加强有利条件，防止不利因素，促进和保证儿童健康成长。儿童保健的主要对象是0～7岁儿童，重点服务对象是0～3岁婴幼儿。

由于儿童、青少年的生长发育因解剖、生理、体格、神经和心理发育在不同时期有不同特点，因此保健措施和工作重点应有所不同，有针对性的采取措施才能有效降低儿童的发病率、死亡率，促进健康成长。

一、胎儿期特点与保健要点

（一）胎儿期特点

1. 致畸敏感期（critical period）　受精卵结合直到小儿出生称为胎儿期，共40周。胎儿早期（妊娠3～8周）胚胎细胞高度分化，是器官形成的阶段。此期易受环境不良因素的干扰和影响发生发育缺陷与畸形，称为致畸敏感期（图3-1）。

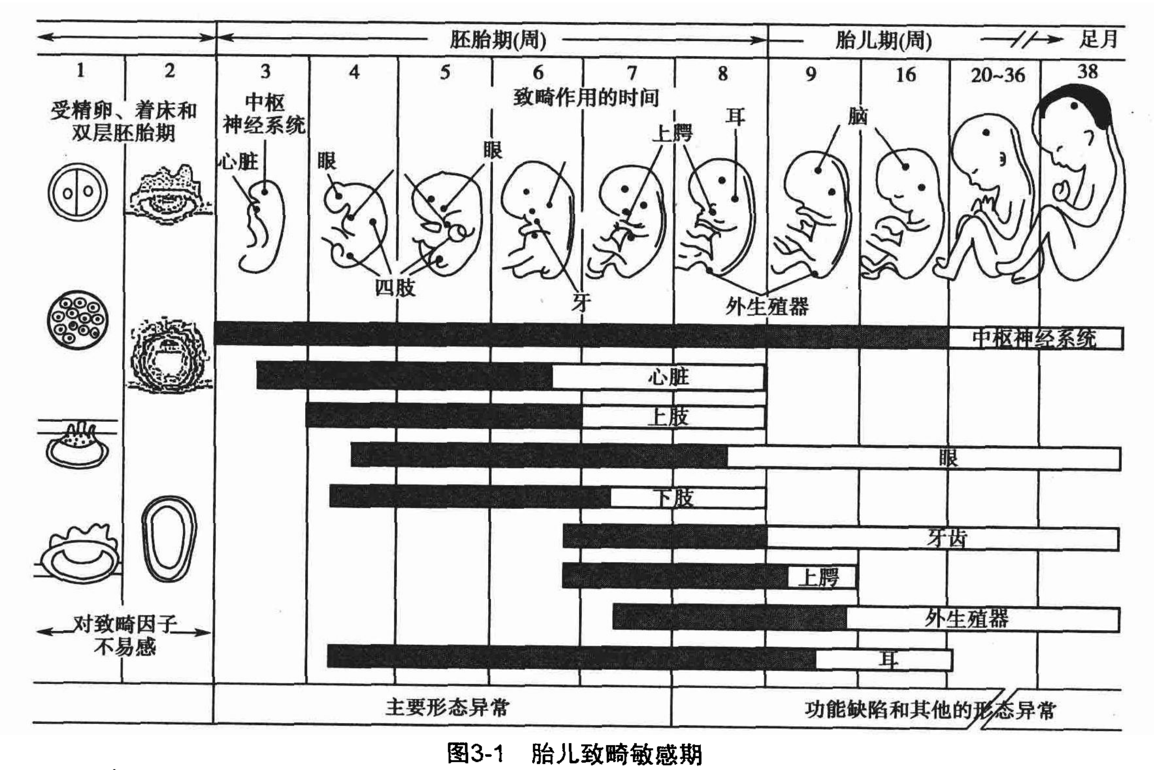


图3-1　胎儿致畸敏感期

（The Developing Human：Clinically Oriented Embryology by Keith L. Moore，1998）

2. 生长发育迅速　胎儿期组织、器官迅速生长，生理功能逐渐成熟。

（二）胎儿期保健要点　胎儿的发育与孕母的健康、营养状况、疾病、生活环境和情绪等密切相关，故胎儿期保健亦是孕母的保健，通过健康教育、定时孕期保健等保护胎儿健康生长、安全出生，属Ⅰ级预防保健。重点为预防宫内发育迟缓、宫内感染、畸形、脑发育不全、窒息等。预防遗传性疾病与先天畸形。

1. 预防遗传性疾病　父母婚前应常规完成遗传咨询，禁止近亲结婚；对有确诊或疑诊遗传性疾病患者的家庭，或连续发生不明原因疾病患者的家庭，或有与遗传相关先天畸形、智能低下患者的家庭是遗传咨询的重点对象。

2. 预防感染　弓形体、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、细小病毒B19、乙型肝炎病毒是引起宫内感染的常见病原体，直接损害胎儿细胞，破坏免疫活性细胞，使受感染的细胞分化受到抑制或影响，发生畸形。孕母应尽可能避免各类感染。

我国以巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、弓形虫感染多见。宫内感染可引起胎儿死亡、早产、发育迟缓、畸形，围生期死亡率高，存活胎儿常有神经系统后遗症。如巨细胞病毒感染母婴传播率为29%，胎儿出生时90%无症状，约5%～17%出生后出现小头畸形、贫血、瘀斑、听力障碍、体格和智能发育落后。风疹病毒的致畸作用主要在胚胎3个月内，多侵犯中胚层。先天性风疹综合征指孕早期母亲感染风疹病毒，其婴儿可发生白内障、听力障碍、心脏畸形、智能发育落后等多种畸形。弓形虫感染可发生视网膜病、脑钙化、脑积水。

表3-1　孕母感染对胎儿的影响

孕母感染	对胎儿的影响
风疹病毒	白内障、失聪、智能低下、先天性心脏畸形
弓形体	视网膜病、脑钙化、脑积水
水痘病毒	肢体畸形、手足指趾畸形、白内障、早产
巨细胞病毒	智能低下、失聪、早产、IUGR、小头畸形
单纯疱疹病毒	视网膜病、中枢神经系统异常
Eco病毒	脑炎、心肌炎
Koxach病毒	脑炎、心肌炎
流感病毒	流产、早产、畸形
梅毒螺旋体	先天性梅毒
乙型肝炎病毒	乙型肝炎
解脲脲原体	早产、低体重
细小病毒B19	流产、水肿、贫血、死胎、畸形
人类免疫缺陷病毒	人类免疫缺陷

一般妊娠（中、晚期）常规接种疫苗是比较安全的，如白喉（diphtheria）、破伤风（tetanus）、流感（influenza）、乙型肝炎疫苗。水痘（varicella）疫苗可能对胎儿有潜在的影响；麻疹（measles）、腮腺炎（mumps）、风疹（rubella）疫苗对胎儿有潜在的影响而不可接种。如孕母存在感染甲型肝炎的危险，应注射免疫球蛋白。育龄妇女应在接种麻疹、腮腺炎、风疹三联疫苗（MMR）后一月以上（最好三月）受孕。

3. 避免接触放射线　孕母应尽可能避免接触各类放射线，特别在妊娠早期。

4. 避免化学毒物　烟、酒、毒品、重金属（苯、汞、铅）以及有机磷农药等化学毒物均可损害胎儿发育。如孕母慢性乙醇中毒可致胎儿发生中枢神经系统障碍、颜面畸形、生长迟缓的胎儿乙醇综合征。吸烟过多可减少胎儿组织供氧，引起胎儿宫内发育不良或缺陷。重金属可能通过胎盘屏障在胎儿体内蓄积。胚胎和胎儿的中枢神经系统是铅的主要靶器官，如胎儿期铅暴露对发育中的神经

系统有很强的毒性，即使是低水平的铅暴露。铅容易通过发育不全的血脑屏障，故胎儿越小，脑细胞越容易受到铅毒性的影响。胎儿期铅暴露抑制神经细胞存活及分化，可致畸形。脑星形胶质细胞对铅敏感，铅沉积在星形胶质细胞,使神经细胞失去支持和保护作用而更易受到损害。另外，参与神经递质合成与释放的蛋白激酶C对铅毒性也特别敏感。围生期低水平的铅暴露可致海马胆碱能神经分布密度降低。铅暴露不但对胎儿生长发育产生危害，而且可能对婴儿早期的体格发育产生不良影响。

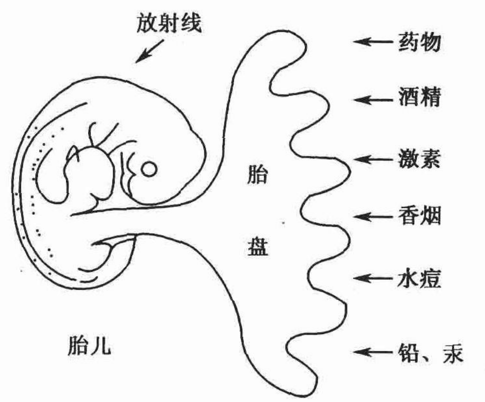


图3-2 致畸因素对胎儿影响的机制

环境内分泌干扰素（endocrine disruptor/ endocrine disrupting chemicals）是一类外源性化学物质,通过植物、动物等食物链进行生物浓缩后进入人体，如在母体脂肪中残留，可通过胎盘传递给胎儿，干扰胎儿体内激素产生、释放、转移、代谢、结合、反应和消除。

5. 慎用药物 药物对胚胎、胎儿的影响与用药时的孕周及药物种类有关（表3-2）。受精卵在着床阶段对药物很敏感，轻微的损害可导致胚胎死亡（流产）；药物还可能使器官形成期的胚胎发生畸形。孕3个月后除性激素类药物外，一般药物不产生致畸作用，但可影响胎儿的生长与器官功能。目前已知的可能对胎儿有损害的药物见表3-2。

表3-2 药物对胎儿的影响

药 物	胎儿的影响
肾上腺皮质激素	腭裂、无脑儿
安定	唇裂、畸形、核黄疸
苯妥英钠	唇裂、腭裂、先天性心脏
链霉素	失聪、小鼻、多发性骨畸形
维生素A	畸形
四环素	牙釉质、骨骼发育不良
I^{131}	甲状腺肿、甲状腺功能低下、畸形
维生素D	主动脉狭窄、高钙血症
甲苯磺丁脲（D860）	畸形、唇裂、腭裂、先天性心脏
他巴唑	甲状腺肿
胰岛素	死亡、畸形、唇裂、腭裂、先天性心脏
黄体酮	男性化
环磷酰胺	畸形、死亡

应注意分娩时用药对胎儿的影响，如催产素可使胎儿缺氧；解痉降压剂硫酸镁可抑制胎儿呼吸中枢。

6. 治疗孕母慢性疾病 患有心肾疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进、结核病等慢性疾病的孕母应在医生指导下进行治疗，对高危产妇应定期产前检查，必要时终止妊娠。

7. 保证充足营养 孕母后3月的营养应膳食平衡，避免摄入过多，对保证胎儿生长和贮存产后泌乳所需能量非常重要。每日主要营养素需要量为：能量2500kcal，蛋白质60～70g，钙1.2g，铁18mg，Vit C 80～100mg，Vit A1800μg（6000IU），Vit D15μg（600IU）。

孕母营养不良可导致胎儿异常。如碘的营养与甲状腺素的合成有关。人体细胞的代谢调节、细胞的复制与甲状腺功能有关。神经细胞主要在胎儿期和生后早期形成，碘缺乏对脑发育的损伤是最严重的后果。胎儿期碘缺乏可导致流产、死胎、先天异常、甲状腺功能低下、神经运动损伤和新生

儿死亡增加。孕母缺锌易造成习惯性流产、子痫、胎儿宫内发育迟缓、畸形和死胎等。

贫血和缺铁增加母体感染的机会，感染后母体和婴儿产生应激反应，刺激促皮质激素释放激素的合成，促皮质激素释放激素浓度增加是早产的主要危险因素。同时，促皮质激素释放激素可以促进胎儿皮质醇的合成，后者能抑制胎儿身高的发育，而低体重是共同作用的结果。缺铁可以造成红细胞和胎儿胎盘的氧化损伤，影响胎儿的生长发育。严重贫血还可增加母亲死亡率。因此妊娠后期应加强铁、锌、钙和维生素D等重要微量营养素的补充。

8. 保证孕母良好的生活环境　注意劳逸结合、减少精神负担，避免妊娠期发生合并症，预防流产、早产和异常产的发生。

9. 预防产时感染　对早产儿、低体重儿、宫内感染、产时异常等高危儿应予以特殊监护。

10. 预防并及时处理围生期疾病　包括围生期缺氧、窒息、低体温、低血糖、低血钙和颅内出血等疾病。孕妇与丈夫ABO血型或Rh血型不合时，应作有关实验筛查，以便及早发现、预防和治疗胎儿溶血。

二、新生儿期特点与保健要点

（一）新生儿期特点

1. 体温调节　胎儿的宫内环境温度较恒定，新生儿娩出后，由于体温调节中枢发育尚不成熟，生后环境温度过低或过高均可影响新生儿的正常生理活动。因此新生儿需要适宜的环境温度或中性温度（即维持最低新陈代谢率的温度），特别是低体重儿或早产儿，体重愈低或胎龄愈小的新生儿的中性温度愈高。

2. 循环系统　出生后因肺呼吸的建立和脐带的结扎，胎儿循环向成人循环转变（卵圆孔及动脉导管关闭、肺循环阻力降低）。任何原因使肺动脉压力增加（如肺炎），可再出现右向左分流（“持续肺动脉高压”），导致发绀。

3. 消化系统　新生儿消化道解剖与功能发育可适应生后纯乳汁的营养摄入；具有最基本的进食动作-觅食反射、吞咽反射，但吞咽时咽-食道括约肌不关闭，食道不蠕动，食道下部括约肌不关闭，易发生溢乳；生后几周小肠上皮细胞渗透性高，以吞饮方式（pinocytosis）吸收，故易产生过敏与感染。

新生儿肠道已具备各种消化酶，但消化能力不同。新生儿期蛋白酶（胰蛋白酶、胃蛋白酶）活性较好，能维持正氮平衡；消化吸收单糖（葡萄糖、果糖、半乳糖）、双糖（乳糖、蔗糖、麦芽糖）的酶发育较成熟，多糖酶（唾液腺淀粉酶、胰淀粉酶）活性低，消化淀粉的能力差，肠内葡萄糖化酶可补偿淀粉酶的不足。新生儿消化吸收脂肪能力较差，胃脂肪酶可能在一定程度上代偿肠道脂酶（胰脂酶、肠脂酶）的不足，母乳的脂肪酶亦可补偿胰脂酶的不足。新生儿可较好消化吸收母乳中蛋白质、乳糖和脂肪，满足生后迅速生长发育的需要。

新生儿出生时肠道无菌，细菌经口吞入、肛门进入定植，先是大量需氧菌（大肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌、假单孢菌属），繁殖时消耗氧气产生各种酸性产物，生后2日出现双歧杆菌，7日达高峰，为新生儿的优势菌。新生儿正常的肠道菌群可合成各种维生素和生物酶；占据黏膜表面，形成生物学屏障，构成肠道定植阻力；维持正常蠕动；形成酸性肠道环境有利于铁、维生素D、钙的吸收；菌体本身的氮80%可被机体利用；激活肠道免疫系统。母乳的初乳SIgA、白细胞、过氧化酶、以及乳铁蛋白可抑制肠道其他杆菌生长，促进双歧杆菌生长；母乳中的双歧因子与双歧杆菌的双歧因子受体结合，母乳喂养儿的酸性粪便有利双歧杆菌生长。

4. 泌尿系统　新生儿出生时肾小球过滤功能低下，肾浓缩功能差（排出1克分子的溶质需水1.4～2.4ml，成人需0.7ml）；肾小管排磷功能差。故选用蛋白质、矿物质（磷）含量高的牛乳喂养新生儿对肾脏有潜在的损害。

5. 神经系统　新生儿大脑皮层兴奋性低，对外界刺激反应易于疲劳，以睡眠为主；皮层下中枢

兴奋性高，呈蠕动样动作，肌张力高；脊髓的固有反射（非条件反射）存在。

6. 免疫系统　新生儿细胞免疫功能已较为成熟，体内有母亲通过胎盘给予的抗体（IgG）。新生儿非特异性和特异性免疫功能发育不成熟，肠道分泌的IgA较低，易患感染性疾病。给新生儿喂哺母乳，特别是初乳，可补偿SIgA的不足。

7. 体格发育　新生儿期是婴儿期增长最快的阶段，为宫内生长的延续。正常足月新生儿生后第一个月体重增加可达1～1.5kg，身长增长为4～5cm。

（二）新生儿期保健要点

新生儿期是婴儿期的特殊阶段，是从完全依赖母体生活的宫内环境到宫外环境生活的过渡期。初生新生儿需经历一段时间的调整才能适应宫外环境。新生儿期，特别是生后一周内的新生儿发病率和死亡率极高，故新生儿保健重点是预防出生时缺氧、窒息，预防低体温、寒冷损害综合征和感染的发生（Ⅰ级预防），并积极开展新生儿筛查（Ⅱ级预防）。

1. 出生时护理　保持产房室温25～28℃。新生儿娩出后迅速清理口腔内黏液，保证呼吸道通畅；及时点眼药，防治分娩时的感染性眼病；严格消毒、结扎脐带；记录出生时评分、体温、呼吸、心率，体重与身长。设立新生儿观察室，发现高危儿要及时送入新生儿重症监护室，观察6小时后正常者送入婴儿室/母婴室。

2. 新生儿居家保健

（1）保暖：新生儿居室的温度与湿度应随气候温度变化调节，有条件的家庭在冬季使室内温度保持在20～22℃左右，湿度以55%为宜；也可以使用热水袋保暖；夏季应避免室内温度过高。新生儿不明原因的哭吵不安，应除外室内温度过高、衣服过多、空气不流通所带来的不适。

（2）喂养：新生儿娩出后尽早吸吮母乳，指导母亲正确的哺乳方法；母乳确实不足或无法进行母乳喂养的婴儿，指导母亲选用配方奶粉喂养。根据季节和新生儿状况逐渐增加户外活动时间，以获得天然维生素D；纯母奶喂养的新生儿2周后应补充维生素D 400IU/日；乳母适当补充维生素K，多吃蔬菜水果，避免新生儿或婴儿发生维生素K缺乏性出血性疾病。

（3）皮肤护理：新生儿皮肤娇嫩，应每日洗澡保持皮肤清洁，应特别注意保持脐带残端清洁和干燥；根据室温选择合适的衣服与尿布；"马牙"、"上皮珠"、乳房肿大、"假月经"、红斑、粟粒疹不需特别处理，有问题及时看医生。

（4）促进新生儿感知觉、运动发育：新生儿啼哭也是新生婴儿最初的交流方式，父母应多与新生儿说话，帮助新生儿发展信任感，抚摸、摇、抱新生儿，促进视、听觉发育；新生儿状况稳定后（生后1周左右）进行皮肤按摩，给婴儿皮肤以愉快的刺激，有益于循环、呼吸、消化、肢体肌肉的放松与活动，同时也是父母与婴儿之间最好的交流方式之一。2～3周后可每日俯卧1～2次，训练抬头发育。

（5）预防感染：居室保持空气新鲜；成人护理新生儿前要洗手，家人患呼吸道疾病接触新生儿时戴口罩；新生儿的用具每日煮沸消毒。

新生儿期接种卡介苗、乙肝疫苗。

3. 慎用药物　新生儿肝功能不成熟，某些药物体内代谢率低，在体内蓄积发生副作用。哺乳期母亲用药应考虑乳汁中药物对新生儿的作用（表3-3）。

表3-3　哺乳期母亲用药对新生儿有害的药物

药　物	有害作用
异烟肼	肝损害
氯霉素	骨髓抑制
磺胺类	高胆红素血症
放射性同位素	骨髓抑制
抗代谢药物	抗DNA活性

4. 新生儿疾病筛查　出生后即筛查，尽早诊治，减少后遗症，属Ⅱ级预防。

（1）听力筛查：目的是尽可能早地发现有先天性听力障碍的新生儿，使其在语言发育的关键年龄之前就能得到适当干预，使语言发育不受损害。筛查方案可据实际情况制订。

（2）遗传代谢、内分泌疾病筛查：我国“母婴保健法”规定新生儿出生时必须筛查某些遗传代谢、内分泌疾病，以早期发现、早期诊断，预防疾病发生带来的严重后果。目前我国筛查的主要是苯丙酮尿症（PKU）和先天性甲状腺功能低下症（CH）。

（3）先天性髋关节发育不良：体格检查时应注意是否有先天性髋关节发育不良的症状（图3-3）。但新生儿期难以确定。



图3-3　先天性髋关节发育不良检查方法

（4）滥用药物：母亲妊娠期或哺乳期滥用药物（drug abuse）可对新生儿产生毒性作用。母亲疑有滥用药物史时，应作新生儿尿液筛查。

（5）成熟度：通过新生儿皮肤、毛发、指甲、外生殖器、非条件反射、肌张力评价新生儿成熟度，同时可帮助筛查神经系统疾病（图3-4）。

	-1分	0分	1分	2分	3分	4分	5分
姿势							
方窗征	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
臂回缩		180°	140°~180°	110°~140°	90°~110°	<90°	
腘窝角	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
围巾征							
跟耳征							

图3-4　新生儿神经肌肉评分（Dubowitz/Ballard评分）

5. 新生儿家庭访视　新生儿家庭访视是降低新生儿发病率、死亡率的一个重要保健措施。由社区妇幼保健人员于新生儿出生28天内家访3～4次，高危儿应适当增加家访次数。家访的目的是早期发现问题包括生活能力、病理性黄疸、感染、神经系统损伤、先天畸形（眼、耳、口腔、心脏、四肢）、腹部肿块等，及时指导处理。家访内容有：

问：①新生儿出生情况；②生后生活状态；③预防接种情况；④喂养与护理情况；

看：①新生儿一般情况；②重点应注意有无产伤、黄疸、畸形、皮肤与脐部感染；③环境；

查：①全身体格检查：头颅、前囟、心肺腹、四肢（外展试验）、外生殖器；②头围、体重测量；③视、听觉检查；

讲：喂养与护理指导；

记：每次访视后，应认真填写访视卡，待小儿满月后转至有关儿童保健系统；

转：访视中发现严重问题应立即转到医院诊治。

三、婴儿期特点与保健要点

（一）婴儿期特点

1. 体格生长　正常足月婴儿生后第一年体重、身长增长最快，系第一个生长高峰。

2. 消化道功能发育不成熟，营养需要多，消化道负担重　婴儿期生长速度快，需要营养素丰富的食物，但其消化功能尚未成熟，易患消化紊乱、腹泻、营养不良等疾病。4～6月婴儿咀嚼动作发育，是学习吞咽、咀嚼敏感期。婴儿出生时的铁贮备能维持到生后4～6个月，如果不及时补充易缺乏铁元素。铁缺乏性贫血不仅影响婴儿大脑发育，还影响发育阶段的认知能力，同时使机体免疫功能降低，易反复感染。铁营养状态不良的儿童精神发育和运动发育与正常儿童存在显著差异。

3. 感知觉、行为发育快速期　婴儿期是感知觉、情感、语言发育的关键期。

4. 睡眠周期短　婴儿较成人有不同的睡眠周期。婴儿的睡眠周期短，约60分钟。因此大多数婴儿出生后前3个月晚上要醒几次，一般一天睡14～18小时；有的3个月内的婴儿可睡4个小时以上不进食。多数3～6个月的婴儿开始建立自己的睡眠规律，晚上醒1～2次；白天醒的时间长些。婴儿的睡眠成熟程度不同，夜醒情况不同。随婴儿成长，多数婴儿在第一年的后几个月睡眠发育逐渐成熟，但仍有部分婴儿常常夜间醒来。婴儿可能因分离焦虑（separation anxiety），过度兴奋、过度疲倦难以入睡。婴儿的睡眠习惯也是婴儿气质（temperament）的反映。

5. 主动免疫功能不成熟　婴儿出生6个月后从母体获得的被动免疫抗体逐渐消失，而主动免疫功能尚未成熟，易患感染性疾病。

（二）婴儿期保健要点　促进儿童早期发展是婴儿期保健重点，包括婴儿营养、卫生保健、情感关爱、生活技能培养和智力开发。家庭是婴儿期保健和早期发展的主体，父母育儿水平与父母接受科学知识能力密切相关。

1. 高能量、高蛋白的乳类营养　婴儿期营养状况与儿童期生长发育水平密切相关。母乳是婴儿过渡到独立摄取营养最好的食物，提倡纯母乳喂养，逐渐适时添加辅食；部分母乳喂养或人工喂养婴儿则应正确选择配方奶；4～6个月的婴儿应开始引入其他食物，为婴儿后期接受成人食物作准备；第一个半固体食物应是强化铁的谷类食物，可补充婴儿铁营养的需要。2个月以后婴儿应逐渐定时进食，每日6餐比较符合婴儿期生长发育快、胃容量较小、消化道功能尚不成熟的特点；3～4个月后逐渐夜间不再进食。婴儿食物以高能量、高蛋白的乳类为主，即使在婴儿期末（10～12个月）每日乳类供能仍不应低于总能量的1/2（约45～50kcal/kg）。注意维生素D的补充。

在婴儿新食物的引入过程中，医生应指导家长避免或减少食物过敏的发生。

2. 定期进行健康检查　婴儿年龄越小，生长发育越迅速。定期进行健康检查可早期发现问题，早期干预。如果生长偏离时间长，错过生长发育最快期，纠正困难。一般＜6个月的婴儿每1～2月检查一次；＞6个月，每2～3月一次。教会父母使用生长曲线，主动配合医生，监测婴儿体格生长，避免发生营养不良、肥胖。坚持每日户外活动1小时，进行空气浴、日光浴和被动体操，增强体质，降低维生素D缺乏性佝偻病的发生。

3. 促进情感、感知觉、语言和运动发育　按月龄结合婴儿能力训练，可促进婴儿感知觉、行为发育，提高婴儿神经心理的发育水平。如2个月龄后经常训练婴儿俯卧抬头，婴儿可提前1～2月学会爬行，有利于四肢肌肉协调、胸部及臂力发育。

4. 生活技能培训　从婴儿期开始培养婴儿良好生活能力，有益于独立能力、控制情绪能力和适应社会能力的发展，是重要的早期发展内容，如独立睡眠习惯、进食技能、控制大小便的能力。

5. 口腔保健　婴儿用奶瓶时避免将奶头抵压上颌，影响颌骨发育；经常含乳头入睡可影响乳牙发育，特别是乳牙萌出后，可发生"奶瓶龋齿"。乳牙萌出后开始用指套牙刷或小牙刷给婴儿刷牙，每晚一次。婴儿后期进食粗、软食物，有利于牙齿与下颌发育。

父母多关爱婴儿，避免婴儿在感到不愉快、寂寞、疲劳时常常用吸吮手指或空奶嘴、咬物品等

行为来安定自己。不良吸吮习惯可在口腔产生异常压力，形成牙反颌、错颌、颜面狭窄等畸形。

6.预防感染

（1）提倡母乳喂养，母乳中特别是初乳中丰富的SIgA可保护肠黏膜，减少多种细菌、病毒感染的几率，预防肺炎、腹泻发生。

（2）应按计划免疫程序完成卡介苗、脊髓灰质炎、百白破、麻疹、乙型肝炎等疫苗接种。

（3）培养婴儿良好的卫生习惯，每日洗澡、勤换衣裤；保持会阴皮肤清洁，避免泌尿系感染。

7.疾病筛查

（1）缺铁性贫血：生后第一次健康检查时应做Hb筛查，以后每3月检查一次。如3月龄后Hb < 110 mg/L，应积极治疗。正规治疗后效果不佳时，应考虑其他贫血原因，转入专科诊治。

（2）食物过敏：有家族过敏史的婴儿，在引入其他半固体食物前（4～6个月）可作皮肤点刺试验（SPT），阳性者需进一步确诊。

（3）中耳炎：婴儿患中耳炎可影响听力，但婴儿中耳炎易被医生和家长忽略，婴儿出现发热、不安、食欲缺乏时要注意检查双耳。

（4）先天性髋关节发育不良：体格检查时应注意有无下肢不等长、内收肌紧张，或不站，或站不稳等症状，骨盆X线摄片检查可帮助确诊。

（5）发育异常：婴儿期应常规进行“DDST”测试，特别是发育较落后的婴儿，及早发现异常并进行干预，可明显改善预后。无条件确诊或干预的情况下，结果异常或可疑者应转专科或上级医院。

（6）视力：应常规用“选择注视检测卡”进行婴儿视力筛查，早产儿是重点检查对象。结果异常或可疑者应转专科或上级医院确诊。

（7）听力：新生儿听力筛查可疑者，42天应复查；若仍未通过，及时转专科诊治。有听力损害高危因素的婴儿（如患中耳炎病史、使用耳毒性药物史），每6个月进行一次听力检查。及早为已确诊听力异常的婴儿佩戴合适的助听器，促进婴儿早期语言正常发育。

（8）泌尿、生殖系统：婴儿期泌尿系感染易被忽略。婴儿期至少作一次尿常规检查，特别是遇到不明原因发热时，以除外婴儿泌尿系感染；注意双侧睾丸是否下降阴囊，以及阴囊大小，除外隐睾和鞘膜积液，可作B超协助诊断。

（9）维生素D缺乏性佝偻病：存在维生素D缺乏的高危因素，同时有可疑临床表现的婴儿，可作骨X线与血生化检查。

四、幼儿期特点与保健要点

（一）幼儿期特点

1. 神经心理发育迅速　幼儿脑功能发育已较成熟，可自由行走、跑、跳、上下楼；用笔乱涂画、叠6～7块方积木；能控制二便；喜欢学做简单家务，可独立玩（成人在旁时）；喜欢与小朋友做交往游戏；注意力持续约10分钟，能听完短小的故事；可重复听过的故事、唱短歌谣，是语言表达关键期。幼儿期也是个性形成的关键期，自我意识形成，表现“自己来”的意志行为，出现第一个违拗期。

2. 体格生长　体格生长速度较第一年缓慢。

3. 消化道、肾功能发育逐渐成熟　2岁左右胃蛋白酶、胰脂酶、胰淀粉酶达成人水平；1岁后肾小球滤过率、尿素清除率、最大肾小管清除率达成人水平。

4. 生殖系统　青春期前处于静止期，保持幼稚状态。青春期前睾丸容积约2.0ml左右、长径 < 2cm，阴茎长度 < 5cm。

（二）幼儿期保健要点　运动与语言基本能力的发育，扩大了幼儿活动范围，使幼儿能主动观察、认知、进行社交活动。幼儿心理活动、尤其自我意识的发展，对周围环境产生好奇心、喜欢模

仿，但易被成人过分呵护而抑制其独立能力的发展。幼儿期个性的发展是学龄期儿童的自信、勤奋或依赖、退缩心理状态的基础。

1. 促进幼儿语言发育与大运动能力的发展　重视与幼儿的语言交流，通过游戏、讲故事、唱歌等活动学习语言；选择适当玩具促进小肌肉动作协调和想象、思维能力发育。

如果1.5岁幼儿不会说，或2岁幼儿词汇量少于30个，或3岁时词汇量少于50个，或构音不清等情况属语言、言语发育迟缓，应到专科诊治。

2. 培养自我生活能力　2～3岁大脑皮质的控制功能发育较完善，幼儿可逐渐自己控制排便。安排规律生活，培养幼儿独立生活能力和养成良好的生活习惯，为适应幼儿园生活作准备。

3. 定期健康检查　每3～6月应进行体格检查一次，预防营养不良、单纯肥胖；教育家长认识保存儿童生长资料的重要性，配合医生，继续用生长曲线监测儿童身高生长速度。如发现儿童身高发育速度有下降的趋势，应到专科作骨龄和内分泌检查。注意保护儿童隐私，如检查女童外生殖器需得到家长许可。

4. 预防疾病、事故　3岁以下儿童尽量不食瓜子、花生等食物，预防异物吸入引起窒息；因幼儿已可自由行走，好奇心强，不宜让幼儿独自外出或留在家中，以免发生事故；监护人应注意避免幼儿活动环境与设施中有致幼儿烫伤、跌伤、溺水、触电的危险因素。

1.5～2岁进行白百破疫苗强化接种；根据传染病流行病学、卫生资源、经济水平、家长的自我保健需求接种乙脑、流脑、风疹、腮腺炎、水痘、肺炎、B型流感等疫苗。

5. 合理营养　供给丰富的平衡营养素，食物种类、质地接近成人，每日5～6餐适合幼儿生长需要和消化道功能水平，平均能量需要为1300kcal/d，其中乳类供能不应低于1/3总能量（约30 kcal/kg）。发展独立进食行为，防止强迫进食；避免过多液体量或零食摄入影响进食。注意维生素D补充，包括坚持每日户外活动1小时，进行空气浴、日光浴。

6. 口腔保健　家长用指套牙刷或小牙刷帮助幼儿刷牙，每晚一次，预防龋齿；1岁后应断离奶瓶，预防错颌畸形和“奶瓶龋齿”。

7. 疾病筛查

（1）缺铁性贫血：每年健康检查时作1～2次Hb筛查，Hb < 110mg/L，应治疗。

（2）视力：每年一次视力筛查，可常规用“点状视力检测仪”筛查幼儿视力；异常者转专科诊治。

（3）泌尿系感染和寄生虫感染：每年作一次小便、大便常规检查，除外泌尿系感染和寄生虫感染；结果异常者，寻找原因，或转专科诊治。

（4）外生殖器：检查2岁后的男童外生殖器发育有无包茎、小阴茎，异常者转专科诊治。

（5）遗传代谢性骨病：幼儿如出现进行性骨骼畸形，似维生素D缺乏性佝偻病临床表现，通过骨X线与血生化检查与低血磷抗生素D佝偻病和其他原因骨骼畸形鉴别。

五、学龄前期特点与保健

（一）学龄前期特点

1. 性格形成的关键时期　学龄前期儿童脑发育接近成人，动作发育协调，语言、思维、想象力成熟，词汇量增加，急于用语言表达思想，遇到困难产生怀疑，出现问题语言（自言自语）；情绪开始符合社会规范，社会情感发展；理性意志萌芽（自觉、坚持，自制力等）；个性形成，但有一定可塑性；性格内、外向及情绪稳定性进一步分化；当主动行为失败会产生失望和内疚。成人态度对发展学龄前期儿童自信心非常重要。注意力保持较幼儿时间长（约20分钟）。

2. 体格生长速度较平稳　每年体重增长2kg，身高增长5～7cm。学龄前期儿童体格生长发育主要受遗传、内分泌因素的影响。眼功能发育基本完成，视深度逐渐发育成熟。但眼的结构、功能尚有一定可塑性，眼保健是此期的重点内容之一。听觉发育完善。学龄前期儿童腋窝汗腺发育不成熟，在相同的条件下躯干、胸部出汗较明显。

3. 免疫活跃　学龄前期儿童淋巴系统发育很快，青春期前达到高峰，以后逐渐消退达成人水平。易出现免疫性疾病。

（二）学龄前期保健要点　学龄前期儿童智力发展快、独立活动范围扩大。良好的学习兴趣、习惯与在校学习状况有关。

1. 加强入学前期教育　培养学习习惯，注意发展儿童想象与思维能力，使之具有良好的心理素质。通过游戏、体育活动增强体质，在游戏中学习遵守规则和与人交往。活动内容安排动静结合，游戏中学习的形式可增加儿童兴趣，时间以20～25分钟为宜。

2. 保证充足营养　膳食结构接近成人，与成人共进主餐，每日4～5餐（3餐主食，1～2餐点心）适合学龄前期儿童生长需要和消化道功能水平；每日摄入优质蛋白质占总蛋白的1/2，其中乳类供能占总能量的1/3（约25kcal/kg）。

3. 预防感染与事故　集体机构儿童特别注意预防传染性疾病，如肝炎、麻疹、痢疾等疾病；预防儿童外伤、溺水、误服药物、食物中毒、触电等事故。

4. 合理安排生活　不仅可保证儿童身体健康，还可培养儿童的集体主义精神、控制情绪和遵守规则的能力。

5. 体格检查　每年1～2次，记录结果，了解生长速度；如身高增长低于每年5cm，为生长速度下降，应寻找原因。注意儿童正确坐、走姿势，预防脊柱畸形。

6. 视力保健　每年接受一次视力筛查（视力表）和眼的全面检查；培养良好的用眼习惯；给儿童创造较好的采光条件；积极矫正屈光不正和功能训练；防治各种流行性眼病。

7. 口腔保健　3岁后儿童学会自己刷牙，培养每天早晚刷牙的习惯，每次2～3分钟，预防龋齿；帮助儿童纠正不良口腔习惯，包括吸吮手指、咬唇或物，预防错颌畸形。每半年或每年检查口腔一次。

8. 疾病筛查

（1）缺铁性贫血：每年健康检查时作1～2次Hb筛查，Hb < 110mg/L，应治疗；

（2）小便、大便检查：每年健康检查时作一次小便和大便常规检查，除外泌尿系感染、肾脏疾病、寄生虫感染；

（3）遗尿症：5岁后仍发生不随意排尿即为遗尿症。转专科鉴别是原发性或继发性遗尿症，以进一步治疗。

六、学龄期、青春期特点与保健要点

（一）学龄期、青春期特点

1. 体格生长　青春期前学龄儿童体格生长稳定增长。青春期以性发育为标志，部分青少年在学龄期的后期进入青春期。青春期发育的年龄个体差异大。

此期骨骼处在成长发育阶段，长期学习、走路的姿势不对，可造成胸廓、脊柱发育畸形。

2. 心理发育成熟　逻辑思维发育成熟，求知欲强。青春期青少年出现第二个违拗期。

（二）学龄期保健要点　此期儿童的主要活动是学习，学习的成功或失误、被成人的肯定与批评，成为儿童获得自信、勤奋或自卑、懒惰的重要影响因素。此期不同的教育与教养环境将培养不同性格的儿童。

1. 提供适宜的学习条件　培养良好学习兴趣、习惯，正面积极教育为主，加强素质教育；开展体育锻炼，增强体质同时也培养了儿童毅力和奋斗精神。

2. 平衡膳食　课间加餐，有益儿童学习注意力集中。加强营养，每日摄入优质蛋白质占总蛋白的1/2，满足第二个生长高峰的需要；多食富含钙的食物，如牛乳（500ml）、豆制品，加强运动，使骨量发育达最佳状态，减少成年期后骨质疏松、骨折的发生。预防缺铁性贫血、营养不足等常见病；当体块指数（BMI）接近或超过上限时，应调整食谱，改善进食行为，加强体格锻炼，避免肥胖症。

3. 体格检查　至少每年体格检查一次，监测生长发育，及时发现体格生长偏离及异常并及早干

预。保证充足睡眠时间。

4. 眼、口腔保健　每年作眼、口腔检查一次，预防屈光不正、龋齿的发生。

5. 进行法制教育　增加儿童法律知识，认识家庭与自己遵纪守法的重要性。

6. 性知识教育　按不同年龄进行教育，包括对自身的保护，正确认识性发育对青少年心理生理的影响，学习有关性病、艾滋病危险因素科普知识。

7. 预防感染与事故　学习交通安全规则和事故的防范知识，减少伤残发生。

8. 疾病筛查

（1）骨骼畸形：注意检查脊柱，除外脊柱侧弯、后突畸形。

（2）性发育异常：性早熟：女孩 < 8岁，男孩 < 9岁青春期提前出现；性发育延迟：女孩 > 14岁，男孩 > 16岁无第二性征出现。

（3）单纯肥胖症：让儿童学会计算自己体块指数（BMI），当超过上限应到专科检查；

（4）学习困难：学业失败可能因多动、情绪和行为问题、特殊发育障碍（学习障碍）所引起，转专科诊治。

（三）青春期保健要点　青春期青少年是儿童到成人的过渡期。体格发育出现第二个生长高峰，性功能发育，知识增加，而心理和社会适应能力发展相对滞后，形成青春期复杂的心理卫生问题，使青春期青少年常常产生感情困惑和心理冲突。青春期青少年的行为和生理使青少年有发生性传播疾病的危险因素。

1. 心理教育　在集体活动与体育锻炼中培养意志，学习与人相处，礼貌待人，遵守规则；家庭与教师注意培养青少年有承受压力与失败的良好心理状态；帮助青少年正确认识社会的不良现象，提高识别是非能力，把握自己的行为，远离烟、酒、毒品、偷窃、斗殴、说谎等恶习。

2. 性教育　应进行正确的性教育以使其在生理和心理上有正确健康认识。

3. 疾病筛查

（1）矮小：女孩性发育落后，或男孩睾丸小伴矮小应到专科检查，除外卵巢发育异常（XO），睾丸发育不良（XXY）。

（2）月经不调：女孩如果出现月经周期紊乱、量多少不一、腹痛等内分泌不稳定现象，需专科诊疗。

（3）心理行为障碍：多数青少年在青春期发育阶段可出现暂时的情绪或行为问题，如焦虑、抑郁、紧张、易怒等，为心理社会发展失调；如持续时间长，症状变得复杂、严重，发展为心理行为障碍，需专科诊断治疗。

各期儿童保健重点见表3-4。

第二节　儿童保健的具体措施

（一）儿童保健工作对象　每个家庭都希望自己的孩子健康聪明，这就给儿童保健工作提出了更高的要求和挑战。为此，儿童保健不仅是为出生后儿童的医疗保健服务，而必须从胎儿期就开展一系列的保健工作，即儿童保健的对象前延到胎儿期。近年来，由于青春期医学的兴起，青春期保健已成为儿童保健的重要组成部分，儿童保健的对象也下延到青春期。因此，目前儿童保健的对象是从胎儿期的胎儿到青春期的青少年，但重点对象仍是7岁以下的儿童。

（二）儿童保健工作内容　儿童保健担负的任务包括：

1. 充分发挥三级预防保健网的作用，对婴幼儿实行系统保健管理；

2. 研究儿童生长发育的规律和影响因素，不断提高儿童体格生长、智能发育和社会适应能力；

3. 研究儿童营养和营养障碍性疾病，保证儿童均衡充足的营养；

4. 研究儿童心理发育规律，识别儿童发育和行为的偏离与异常；

表3-4 各期儿童保健重点

年龄	生长特点	影响因素	保健重点	措施
胎儿期	依赖母体 器官成形生长快	母亲： 健康、营养 疾病、毒物 射线、情绪	预防先天畸形 防早产、IUGR	定期产前检查
新生儿期 0～1个月	生长快 免疫力弱 体温中枢不成熟	营养 感染 环境温度	科学喂养 保暖 皮肤清洁	新生儿筛查 新生儿访视 预防接种
婴儿期 0～12个月	生长第一高峰 消化道不成熟 主动免疫不成熟 神经心理发育	营养 疾病 环境刺激	科学喂养： 与消化道适应 早教：（语言感知觉运动独立能力体格训练生活能力）	定期体检 ≤6月每月1次；＞6月1～2月1次 预防接种
幼儿期 1～3岁	生长速度减慢 心理发育进入关键期	教育环境 营养 疾病	早教：（生活习惯与能力、语言、性格、社交）、预防事故、合理营养	定期体检 3～6月1次
学前期 3～5岁	生长稳步增长 心理发育日益成熟 免疫活跃	教育环境 营养 免疫性疾病	心理发育 预防事故 合理安排生活 营养	定期体检 6月～1年1次
学龄期 6～12岁	部分生长进入青春期 心理发育成熟 免疫活跃	教育环境 营养 免疫性疾病	心理教育、预防事故 合理安排生活 （体格锻炼） 营养、性教育	定期体检1年1次
青春期	生长第二高峰 性发育	教育环境 营养	心理教育 营养 性教育 体格锻炼	定期体检 1年1次

5. 研究各种儿科疾病的预防措施，包括预防接种、先天性疾病的筛查、健康促进与健康教育；

6. 加强对儿童常见疾病防治和研究，降低常见病的发病率和病死率；

7. 深入社区和家庭，通过健康促进和健康教育，大力推广科学育儿，普及常见病的防治和其他儿童保健知识；

8. 加强对托幼机构卫生保健的业务指导，会同有关部门做好婴幼儿早期教养工作。

（三）儿童保健工作的具体内容和措施

1. 建立儿童保健网络系统　定期收集本地区儿童健康资料，计算机储存本地区儿童历年健康状况；常见病病死率、发病率；能基本分析本地区儿童健康状况，发现影响本地区儿童健康的主要因素，上报上级单位，为地区有关领导制定政策提供依据。

2. 散居儿童管理　由辖区医院负责

（1）建立三表制：每个儿童就诊、入托有三表（体检表、发育筛查表、新生儿筛查表（听力、新生儿疾病）；

（2）生长发育监测：按操作常规进行儿童体格测量，使用生长曲线表，跟踪儿童生长；能用参数基本正确解释儿童生长水平、生长速度、生长匀称（体型、身材）。按检查的年龄要求定期到固定的社区儿童保健单位进行健康检查。连续纵向观察可获得个体儿童生长趋势变化及心理发育的信息，以早期发现问题，正确指导。按儿童生长发育速度决定定期检查时间。年龄小的儿童，检查间隔时间短，以便及时发现生长发育的波动和问题。6月以内婴儿每1～2月一次、7～12月

婴儿则2～3月检查一次。高危儿、体弱儿可在此基础上适当增加检查次数。

（3）开展儿童口腔和眼保健及弱视、斜视、近视筛查：疑诊儿童及时转诊，并能协助随访；

（4）疾病的筛查、诊治：常见病的筛查，如肺炎、结核、骨折、髋关节发育不良、脑积水、脑瘫、矮小、宫内营养不良、骨骼畸形、视力异常、口腔疾病等转诊上级医院；并能协助上级专科随访；常见病的诊疗，如上呼吸道感染、营养不良、单纯性肥胖、贫血、佝偻病、维生素A缺乏症以及其他维生素缺乏症、寄生虫感染等。

（5）营养、喂养指导：及时对家长和有关人员进行有关母乳喂养、断乳期婴儿食物引入、幼儿期正确进食行为培养、学前及学龄期儿童的膳食安排等内容的宣教和指导。

（6）开展儿童心理行为问题、智力筛查：疑诊智力低下、遗尿症、学习困难、睡眠障碍、多动症、行为异常儿童及时转诊，并能协助随访；

（7）新生儿访视：社区妇幼保健人员应于新生儿出院返家至28日内家访3～4次，高危儿应适当增加家访次数。家访的目的是早期发现新生儿问题，及时指导处理，降低和减轻新生儿发病。家访内容有：①新生儿出生情况；②生后生活状态；③预防接种情况；④喂养与护理指导；⑤体重监测；⑥体格检查，重点应注意有无产伤、黄疸、畸形、皮肤与脐部感染以及视、听觉检查。每次访视后，应认真填写访视卡，满月后转至系统保健管理。访视中发现严重问题应立即转医院诊治处理。

（8）预防接种：计划免疫是据免疫学原理、儿童免疫特点及传染病发生情况给儿童规定免疫程序，有计划的使用生物制品，进行预防接种，提高人群免疫水平，达到控制和消灭传染病的目的。计划免疫已作为适宜技术和措施在全球推广。按照我国卫生部规定的计划免疫，1岁内必须在完成卡介苗（BCG）、脊髓灰质炎三型混合疫苗、百日咳白喉破伤风类毒素混合制剂（PDT）、麻疹减毒疫苗和乙型肝炎病毒疫苗等5种疫苗的接种(表3-5)。此外，根据流行地区和季节进行乙型脑炎疫苗、流行性脑脊髓膜炎疫苗、风疹疫苗、流感疫苗、腮腺炎疫苗、甲型肝炎病毒疫苗等的接种。

3. 托幼园所卫生保健工作的指导和管理　遵照卫生部、教育部有关文件要求，落实保、教结合的原则，区、县妇幼保健院是该地区托幼园所卫生保健工作的指导和管理者。在本地区卫生行政部门领导下完成以下工作。

（1）按“托幼卫生保健工作常规”对本地区主要园所开展儿童入园体检、年度体检、教师体检、晨检、消毒、营养管理、眼保健、口腔保健、健康教育等工作。

（2）与教育部门配合，开展了“卫生保健合格证”评审发放工作。

（3）每年培训托幼园所人员与考核一次。

4. 培训、指导本地区与基层儿童保健工作

5. 健康教育　给社会、家长儿童生长发育的正确知识与信息

第三节　儿童心理卫生

（一）儿童健康包括心理健康　随着现代医学模式的改变，健康的含义是不仅要有健壮的体魄，而且要有健全的心理状态和适应社会的能力。因此，儿童的保健工作不仅要使小儿在体格方面茁壮成长，而且还要使小儿的心理也健康发展，应按照小儿中枢神经生理功能发育特点来进行正确引导、教养，使小儿具有乐观、豁达、积极向上、勇于克服困难和适应社会的良好心理素质。

在心理发展过程中，有些儿童由于受环境中不良因素的影响，心理发展会受到阻碍，发生心理卫生问题。导致儿童心理卫生问题发生的因素有疾病、不良的社会环境以及不良的家庭环境和教育态度等。

需要加强社会性的宣传教育，要对老师、家长、学生等普及心理卫生知识，培养儿童健康的心理状态及正常的行为情绪。改善家庭学校的环境，普及心理卫生知识，为教师、家长提供心理咨询，早期发现儿童的心理卫生问题，以便及时矫治，获得良好效果。

表3-5 1岁以内婴儿各种预防接种实施程序表

预防疾病	结核病	脊髓灰质炎	麻疹	百日咳、白喉、破伤风	乙型肝炎
免疫原	卡介苗（减毒活结核菌混悬液）	脊髓灰质炎减毒丸活疫苗	麻疹减毒活疫苗	为百日咳菌液、白喉类毒素、破伤风类毒素的混合制剂	乙肝疫苗
接种方法	皮内注射	口服	皮下注射	皮下注射	肌肉注射
接种部位	左上臂三角肌上端		上臂外侧	上臂外侧	上臂三角肌
初种次数	1	3	1	3	3
每次剂量	0.1ml	1丸三型混合疫苗	0.2ml	0.2～0.5ml	5μg
初种年龄	生后至2个月内	2个月 3个月 4个月或 2个月以上	8个月以上 易感儿	3个月 4个月 5个月或3个月以上	出生时 1个月 6个月
复种		4岁	7岁	1.5～2岁、7岁；白破二联类毒素	
反应情况及处理	接种后4～6周局部有小溃疡，保护创口不受感染。个别腋下或锁骨上淋巴结肿大或化脓时的处理：肿大用热敷；化脓用干针筒抽出脓液；溃破涂5%异烟肼软膏或20%PAS软膏	一般无特殊反应，有时可有低热或轻泻	部分小儿接种后9～12天，有发热及卡他症状，一般持续2～3天，也有个别小儿出现散在皮疹或麻疹黏膜斑	一般无反应，个别轻度发热，或局部轻度红肿、疼痛；发痒处理：多饮开水；有块硬时可逐渐吸收	一般无反应，局部红肿、疼痛，很快消退
注意点	2个月以上接种前应做结核菌试验（1：2000），阴性接种	冷开水送服或含服，服后1小时内禁用热开水	接种前1个月及接种后2周避免用胎盘球蛋白、丙种球蛋白制剂	掌握间隔期，避免无效注射	

（二）培养儿童健康的心理卫生 具体措施如下。

1.习惯培养

（1）睡眠习惯：利用时间、地点、声音（语言或音乐）结合形成条件反射，从小培养儿童有规律的睡眠习惯，①1～2月龄婴儿尚未建立昼夜生活规律，胃容量小，可夜晚哺乳1～2次，但不含奶头睡；3～4个月后逐渐停夜间哺乳，养成良好的习惯；②儿童居室光线柔和，睡前不宜过度兴奋（愉快与恐惧），婴儿有自己的床，放在固定位置，使睡眠环境稳定合理；③不随便改变儿童睡眠时间，保证充足睡眠时间；④婴儿可利用固定乐曲催眠入睡，不拍，不摇，不可用喂哺催眠；可用低沉声音重复讲故事帮助幼儿迅速入眠。

（2）进食习惯：婴儿期注意训练儿童进食能力，培养良好的进食习惯。①3～4个月龄后应白日多给一些积极的刺激，如说话、抚摸、玩耍，逐渐停止夜间哺乳（包括人工喂养）；②4～6个月婴儿引入其他食物时即应训练用勺进食，7～8月后学习用杯喝奶、水；9～10月的婴儿自己抓取食物的能力；逐渐学会自己用勺、筷；③引入不同味道的其他食物，促进味觉发育。

（3）排便习惯：①新生儿期大便次数多，随食物性质的改变和发育的成熟，婴儿大便次数逐渐减少到每日1～2次时，便开始训练婴儿建立定时排大便，逐渐养成主动定时排便习惯；婴儿排尿次数减少到每日10次以下后可开始训练定时小便；②学会控制二便，尽早使用便盆或厕所标志儿

童生理功能、智力、情绪等发育已渐成熟，同时也是培养儿童独立生活能力的重要内容之一。婴儿8～9月龄开始训练坐便盆，约2周～2月后即可习惯；儿童会走路、有一定表达能力、能听懂成人语言时，可训练儿童学会控制大小便。一般1岁左右的儿童已可表示二便，2～3岁后夜间可不排尿。用尿布或尿裤不影响控制二便能力培养。

（4）清洁卫生习惯：婴儿期养成每日洗澡习惯，勤换衣裤，保持会阴皮肤清洁（尿布或尿裤），不随地大小便。乳牙萌出后即可于进食后用婴儿牙刷轻柔清洁乳牙，3岁以后培养儿童早晚自己刷牙、饭后漱口、食前便后洗手的习惯；不吃生水和未洗净的瓜果，不食掉在地上的食物；不随地吐痰、乱扔瓜果纸屑。

2. 社会适应能力培养　培养儿童有较强的社会适应能力是促进儿童健康成长的重要内容之一 。儿童的社会适应性行为是各年龄阶段相应神经心理发展的综合表现，与家庭经济、育儿方式、儿童性别、性格、年龄密切相关。儿童智能水平的判断需结合儿童社会行为的成熟程度判断。

（1）独立能力：婴幼儿可从日常生活中培养独立能力，如自我进食、二便控制、独立睡觉、自己穿衣鞋等；年长儿则培养独立分析解决问题的能力。

（2）控制情绪：儿童情绪的控制能力与语言、思维的发展和成人教育的影响有关。婴幼儿的生活依赖成人的帮助，父母对儿童的需要及时应答有助于儿童心理的正常发育，有利积极情绪发展；诱导方法处理儿童行为问题，可减少对立情绪，有利于儿童控制力发展；否则儿童因不能满足要求而不能控制自己的情绪，发脾气，表现侵犯性行为。成人对儿童的要求与自发的行为，应按社会标准予以满足，或加以约束；成人预见性的处理问题，可减少儿童产生消极行为。

（3）意志：在日常生活、游戏、学习中有意识培养儿童克服困难的意志，主要表现为自觉、坚持、果断和自制能力。

（4）社交能力：儿童从小经常获得积极愉快的刺激，会增加孩子与周围环境和谐一致的生活能力，如喂奶时不断抚摸孩子、与孩子眼对眼微笑说话、唱歌；孩子会走后，常与孩子做游戏、讲故事；培养儿童之间互相友爱，鼓励孩子帮助朋友，增进善良的情绪；在游戏中学习遵守规则，团结友爱互相谦让，学习与人交流，增进语言交流能力。

（5）创造能力：通过游戏、讲故事、绘画、听音乐、表演、自制小玩具等，启发儿童自己去发现问题和探索问题，促进儿童想象力的发展，发挥儿童的智慧。

3. 父母和家庭对儿童心理健康的作用　父母的教养方式、管理态度和与小儿的亲密程度等与儿童个性的形成与适应社会能力的发展密切相关。

从小与父母建立相依感情的儿童，日后会有良好的社交能力和人际关系；父母及时对婴儿的咿呀学语作出应答可促进儿童的语言和社会性应答能力的发展；婴儿期与母亲接触密切的儿童的语言和智能发育较好。父母采取民主方式教育的儿童善与人交往，机灵、大胆而有分析思考能力；反之，如父母要求过严，常打骂儿童，则儿童缺乏自信心、自尊心，持强性和紧张性高，对人缺乏感情，他们的戒备心理往往使他们对他人的行为和意图产生误解。父母过于溺爱的儿童缺乏独立性、任性、情绪不稳定。因此，父母应了解不同年龄阶段儿童的心理发育特点，理解儿童的行为，以鼓励的正面语言教育为主，对儿童的不良行为应及时说服抑制；父母更应提高自身的素质，言行一致，以身作则教育儿童。

（毛　萌）

第四章　青春期健康与疾病

第一节　青春期发育有关问题

青春期（adolescence；puberty）是儿童到成人的过渡阶段，也是儿童发育过程的特殊时期。这一时期生理变化的特点是第二性征开始出现到体格发育完全及性成熟。青春期前（prepuberty）的生长突增（growth spurt），发生在第二性征出现之前，可标志着青春期的开始；随后体格快速生长、第二性征出现，生殖系统迅速发育；到骨骺完全融合，身高停止生长、性发育成熟，至此青春期结束。在此年龄阶段所发生的一系列形态、生理、生化以及心理和行为的改变程度，对每一个体来说，都是一生中其他年龄阶段所不能比拟的。由于生理上很快成熟进入成人，与心理、行为和社会学方面的发育不相一致，造成青春期发育过程中一些特有的问题。青春期问题是全球问题，尽管不同国家、地区的社会背景、文化及生活方式等存在差异，但都具有一定的共性，应给予充分认识和注意。认识青春期发育规律，研究青春期常见的问题，对保证青春期儿童的健康生长、社会稳定和发展都具有重要意义。

一、体格发育相关问题及常见疾病

（一）体格发育的性别差异　儿童进入青春期后，受内分泌等因素的影响，生长发育明显加速，体格生长出现出生后的第二个高峰，进行人体测量时可发现在长度、宽度、围度和重量等方面均有极大的增长，且体格发育在起止早晚、突增幅度和变化的侧重部位都有明显的性别差异。一般女性发育的突增期在9～11岁，领先于男性；而男性的突增期在14～16岁，此后男女间的距离拉开。女性在9～10岁时身高、体重、肩宽、骨盆宽的发育水平都超过同龄男性，15岁左右男性各项发育水平的指标又超过同龄女性。到18岁时男性在上述四项指标的绝对值上都较女性达到更高水平。青春早期男女儿童的脂肪含量都有增加。由于雌激素有促进脂肪组织沉积的作用，故女孩体内的脂肪在整个青春期均持续增加。男孩在雄性激素的作用下以肌肉等瘦体质增加为主，青春中期体脂是负增长，直至青春晚期或进入成人期后，体脂才逐步增加。最后形成男子身体较高、肩部较宽、女子身体丰满、髋部较宽的不同性别体态特点。

青春期开始后，各种脏器的功能出现了明显的变化，机体的功能日趋成熟。至青春期末，心肺容积都有明显的增加，如心脏的重量、容积增加了1～1.5倍，心排血量也相应增加。心率、脉搏与呼吸频率的均值，随年龄增加而下降；血压和肺活量则相反，随年龄的增加而增高。且在整个生长期男生的肺活量始终是超过女生，随年龄的增长两者之差别越来越大。13岁时，女生肺活量为男生的92%，至18岁以后女生仅为男生的70%左右。此外，造血系统功能也有变化。青春期后，血红蛋白和红细胞总数，在男孩有明显的增加，而女性则不明显。可能是女生随着月经的出现，有周期性的失血，且男性体内雄激素水平较高，有明显的刺激骨髓造血的功能。故青春期女孩容易出现缺铁性贫血，要及时补充铁质和增加营养。

（二）青春期常见疾病　青春发育期，各种与生长发育有关的激素不仅保证了机体各个器官与组织的生长、发育及成熟过程的顺利进行，促进生殖器官和生殖细胞的发育与成熟，还可调节中

枢神经系统与植物神经系统的功能，从而影响学习、记忆与行为等。在青春期，生长激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、促性腺素等的分泌都达到新的水平。生长激素直接作用于全身的组织细胞，可以增加细胞的体积和数量，促进个体生长。促甲状腺素分泌增加所引起体内甲状腺素水平的增高，可以增进全身的代谢过程。促性腺素有两种，一种是卵泡刺激素，刺激卵巢中滤泡的发育和睾丸中精子的生成；一种是黄体生成素，促进卵巢黄体的生成和刺激睾丸中间隙细胞的功能。促肾上腺皮质激素刺激肾上腺皮质主要产生糖皮质类固醇和性激素。这些激素水平的高低主要是受下丘脑-垂体系统的调节，并直接与青春期的改变有关，同时可能导致如下一些青春期常见的生理或病理变化。

1. 青春期甲状腺肿大　甲状腺的发育在青春期达人一生中之高峰。甲状腺分泌甲状腺素，有兴奋神经、调节新陈代谢、促进生长发育的功能。青春期间，为了满足生长发育的需要，机体需要摄入充足的碘来合成甲状腺素，对碘的需求量猛增，若摄取量不足，可发生甲状腺代偿性肥大。因此在非缺碘地区的青春期少男少女，也可能出现不同程度的甲状腺肿大，以女孩多见。为两侧甲状腺腺体弥漫性肿大，质地柔软，一般摸不到结节。在过了青春期以后甲状腺肿大可以自行消退。防治青春期甲状腺肿大的措施主要是补碘。多吃含碘丰富的食物，如海带、海蜇皮、紫菜及各种海鱼等，食用碘盐也是补碘的一种途径。

2. 痤疮（acne）又称粉刺，是青春期常见的毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病，不影响健康，但因影响面容美观，往往使青少年十分苦恼。痤疮有多种发病因素，其发病机制目前还不十分明了。内分泌因素、皮脂的作用、毛囊内微生物是痤疮发病的主要因素。近年来有人认为本病与免疫有关，其患者的体液免疫中，血清IgG水平较高，并随病情加重而增高。痤疮丙酸杆菌在患者体内产生抗体，循环抗体到达局部参与了早期炎症的致病过程。此外，遗传也是本病发生的一个重要因素。除上述因素外，多吃动物脂肪及糖类食物，消化不良或便秘等胃肠障碍，某些微量元素如锌缺乏，精神紧张，湿热气候等因素对痤疮病人可以有不利的影响，矿物油类的接触或碘化物、溴化物及某些其他药的内服也可加剧痤疮的恶化。痤疮的皮损主要发生于面部，也可发生在胸背上部及肩部，偶尔发生于其他部位。开始时多有黑头粉刺及油性皮脂溢出，还常有丘疹、结节、脓疱、脓肿、窦道或瘢痕。各种损害的大小深浅不等，往往以其中一二种损害为主。病程长，多无自觉症状，如炎症明显时，则可引起疼痛和触痛，症状时轻时重。青春期后大多数病人均能自然痊愈或症状减轻。治疗方面，应向患者解释清楚痤疮是青春期内分泌的变化，主要是因性激素的变化而产生的一种常见现象，随内分泌变化可周期性加重或减轻。治疗可以减轻皮损，但很难完全消退。而进行饮食调节有助于防治痤疮。多吃富含纤维和维生素的食物；少吃动物性脂肪、甜食和刺激性食物。经常保持皮肤清洁是防治痤疮的有效措施，要常用温水或其他去脂消炎的香皂洗涤患处。不要用手抠或挤压，不要用油脂类化妆品擦脸，以免阻塞毛囊口和皮脂腺开口，加重症状。以感染为主的痤疮应选用抗生素，也可选用复合维生素B，维生素A，锌制剂等，或进行局部理疗，减轻皮损。

3. 青春期高血压　青春期高血压的特点是收缩压升高，可达140～150mmHg（18.7～20kPa），而舒张压不高或升高不明显。平时没有什么不良感觉，仅在过度疲劳或剧烈运动时才有头晕，胸闷等症状。引起青春期高血压的主要原因是由于青春期身体各器官系统迅速发育，心脏也随着发育，心收缩力大大提高，但此时血管发育却往往落后于心脏，导致血压增高。另外，青春发育时期内分泌腺发育增强，激素分泌增多，神经系统兴奋性提高，植物性神经调节功能不平衡，也会产生血压增高现象。青春期高血压的发生是暂时性的，过了青春期，心血管系统发育迅速趋于平衡，血压就会恢复正常。因此一般不主张过早应用降压药物，但必须通过建立良好健康的生活方式来达到使血压恢复正常的目的。养成良好的饮食习惯，少吃咸食、甜食及含脂肪高的食物，多吃新鲜蔬菜和水果，不吸烟、不酗酒，保持情绪愉快，减少心理紧张和心理压力。定期测量血压及检查其他症状，以便及时发现，进一步确诊，并查明原因，及时治疗。

二、常见的性发育问题

（一）生殖系统和性征发育特点

1. 青春期女性　此期由于丘脑下部-垂体-性器官的发育渐趋成熟，女孩体中雌激素的水平增高，雌激素主要来自卵巢。雌激素中，以雌二醇的生物活性最强。雌激素的生理功能主要是促进女性内外生殖器及乳房的发育，促进月经初潮来临。雌激素也有促进体格生长、促进骨骺愈合的作用，故较早熟的女孩，在青春早期骨骼生长较快，随着雌激素水平的增高，骨骺愈合也早，生长的停止也同样较早。青春期的女性身体会出现以下变化：身体及内、外生殖器（即第一性征）发育极快，第一性征的发育包括卵巢增大，子宫增大，输卵管变粗，阴道长度及宽度增加等；第二性征显著，包括声调变高，乳房丰满而隆起，腋毛、阴毛出现，骨盆进一步宽大，皮下脂肪增多等；月经开始来潮。月经初潮时卵巢尚未发育完全，因此可能出现月经不规律。青春期后，卵巢功能逐步完善，它分泌雌激素、孕激素和少量雄激素。卵巢的周期性变化，导致了月经周期，对女性心理、情绪和身体各系统生理功能都有影响。

2. 青春期男性　直接促使男性性成熟的主要器官是睾丸。睾丸可分泌雄激素，其中以睾酮作用最强。睾酮的作用主要是，促进蛋白质的合成，使骨骼肌肉发育，肌肉力量增加。青春期男性随着生殖器官发育，出现第二性征如毛发（阴毛、腋毛及胡须）生长、变声及出现喉结等。阴毛最先出现，其次是腋毛，然后长出胡须。喉结的突出是男性特有的第二性征。外生殖器在睾酮的作用下迅速发育，并产生了遗精。男性首次遗精年龄平均为14～16岁，比女性月经初潮平均年龄约晚2年。初期的精液里可能没有成熟的精子。首次遗精发生后体格发育渐趋缓慢，而睾丸、附睾及阴茎却在迅速发育，接近成人水平。青春期由于阴茎迅速增大增粗，包皮渐渐向后退而露出龟头。如果青春发育后包皮仍然包着龟头，需要翻动后才能露出者，称为包皮过长；若不能翻出来的，叫做包茎，需要手术治疗。

（二）性早熟（详见第十七章第七节）。

（三）性发育延迟　性发育延迟（delayed puberty）是指女孩13岁，男孩14岁尚无青春发育性征的表现。如果开始有青春发育期的性征出现但发育缓慢或停滞，女孩从乳房开始发育经过5年还未月经初潮或男孩睾丸开始增大后5年内不能发育成熟达正常成年男性水平也应考虑为性发育延迟。

青春期性发育延迟均伴有躯体发育障碍的问题，病因有体质性和病理性的两种。最常见为体质性的，具有家族倾向，在农村和贫困落后地区常见。属病理性的原因可来自下丘脑、垂体或性腺本身的缺陷；另外某些慢性疾患因严重营养缺乏也可影响性发育。

对于性发育延迟的诊断关键是鉴别体质性发育延迟或为病理性发育延迟。家族史的了解、骨龄的测定及实验室检查对于正确的诊断都是必不可少的。

体质性的发育延迟除确有营养缺乏而需要补充以外，无需特殊治疗。病理性的发育延迟应针对病因给予特殊的治疗。例如利用甲状腺素治疗甲状腺功能低下症；生长激素用于单纯生长激素缺乏者;周期性的雌、孕激素治疗可作为原发性性腺功能不全的替代疗法以促进第二性征的发育和成熟。属慢性疾病造成的发育延迟如慢性腹泻、神经性厌食等，则在积极治疗原发病的同时进行营养的补充，可促进发育延迟的改善。

（四）其他

1. 月经不调和经前期综合征　月经不调是青春期女性的一种常见疾病，表现为月经周期紊乱，出血期延长或缩短，出血量增多或减少，甚至月经闭止。卵巢功能失调、全身性疾病或其他内分泌腺体疾病影响卵巢功能者都可能引起月经失调。月经失调主要是心理原因造成的，如果精神压力过重，引起情绪上的忧思焦虑，就会造成月经失调，甚至闭经。在经前期，约有三分之一的女生会出现经前期综合征，其主要表现是头痛、眩晕、恶心、呕吐、心悸等。这些症状也会引起心理变化。如有的女孩子易怒、好攻击、对周围的人苛求、易与人发生口角；有些人烦躁、事事不如意、坐卧

不安；有些人孤僻、多愁善感、多疑、好哭。此外，还有些人感到乳房胀痛、失眠、记忆力减退、注意力涣散，等等。一般月经过后，症状即减弱或消失。经前期综合征是由于神经—内分泌功能失调造成的，心理因素在发病中占有重要地位。情绪抑郁愁闷，心理矛盾得不到适当的解决，都可能引起神经内分泌功能失调而引起本症。因此，保持乐观而稳定的情绪，将有助于减少和消除经前期综合征。

2. 乳房发育问题　女性到达青春期的第一个信息就是乳房发育。在发育过程中，有可能出现乳房过小或过大、双侧乳房发育不均，乳房不发育，乳房畸形以及乳房包块等现象。若发现这些情况，一是可通过健美运动促进胸肌发达，使乳房显得丰满；二是在医生指导下进行适当治疗。少女要到身体发育定型，性完全成熟才能确定乳房是否发育不良，不要过早下结论。

3. 遗精（spermatorrhoea）　在没有性交或手淫的情况下射精，称为遗精。遗精多发生于夜间睡眠中，也可在清醒状态下发生。遗精是男性中学生中常见的一种正常生理现象。因为男性到了青春发育期，睾丸不断分泌大量的雄激素，同时产生大量精子，精子与精浆共同组成精液。精液不断产生并不断积聚在输精管内，当达到一定饱和状态时，便会通过遗精的方式排除体外。遗精虽然是一种正常的生理现象，但是它的间隔日期没有规律，一个月遗精在7～8次内均属正常。遗精次数过于频繁，尤其是梦遗，可能会扰乱睡眠，引起心理紧张、头痛头晕，无精打采，胃纳不佳，浑身无力等症状。

4. 手淫（masturbation）　手淫问题在青春期是一个极为普遍的性行为问题，是指通过自我抚弄或刺激性器官而产生性兴奋或性高潮的一种行为，这种刺激可以通过手或是某种物体，甚至两腿夹挤生殖器产生。手淫在青春期男、女均可发生，以男性更多见。许多研究资料表明，手淫可以起到缓解性心理和性生理紧张的作用。但青少年对手淫问题有许多不正确的看法，这些看法在不同程度上影响了他们的身心健康。有过手淫经验的青少年常常对此感到内疚，手淫后感到情绪低落、担心、困惑、害怕、痛苦。因此，手淫并不是值得提倡的行为，应当设法引导学生将这方面的精力转移到学习或其他活动中去，端正认识，加强意志锻炼，多参与有益活动，即可消除手淫行为。

5. 性传播疾病（sexually transmitted diseases，STDs）　近几年来，性传播疾病和艾滋病病毒感染速度呈迅速上升趋势。青春期的行为和生理特点预示着性活跃期的青少年更容易发生性传播疾病。在美国，每年1200万性传播疾病患者中25岁以下的年轻人占2/3，而在我国艾滋病也正在儿童和青少年中迅速蔓延。高危因素主要有：不洁性行为；物质滥用；青春期心理使得青少年对性好奇、爱冒险；而生理因素也使青少年容易患生殖器感染。受感染的青少年可以没有任何临床症状表现，许多性病的早期症状和体征难以觉察，以致被忽视而造成更严重的损害。尤其是女性，可导致成人期一系列严重的问题，如盆腔炎、不孕症、宫外孕以及下一代的先天缺陷，男性则表现为尿道炎、附睾炎、生殖器溃疡、生殖器病变等。因此，应足够重视青少年的性传播疾病。对可疑青少年应当进行有关性病检查。预防和控制这些疾病的途径在于开展健康教育、筛查、早期诊断和治疗。

第二节　常见的心理行为问题

由于青春期身体处于加速发育阶段，尤其是生殖系统在此期迅速发育而达到性成熟，而心理和社会适应能力发展的相对推迟，容易在心理上引起骚扰和波动，形成了复杂的青春期心理卫生问题。大多数青少年在青春期发育的某个阶段和某个方面会经历一些情绪或行为上的困难，被称为心理社会发展失调（disturbed psychosocial development），如焦虑、抑郁、不良习惯等。这些问题绝大多数是暂时现象，只要得到适当的引导和帮助便能得到解决；但若不及时解决，持续时间长，问题可能会变得复杂、严重，造成心理缺陷，甚至影响一生的健康、学习、工作和行为，严重者还可能危及家庭和社会。

一、青春期综合征

青春期综合征是青少年特有的生理失衡和由此引发的心理失衡病症。

【病因】　青春期生理与心理发育不同步，心理发育相对滞后及过度用脑和不良习惯是形成青春期综合征的重要原因。

【临床表现】

1. 脑神经功能失衡　记忆力下降，注意力涣散，上课听不进，思维迟钝，意识模糊，学习成绩下降；白天精神萎靡，上课易瞌睡，大脑昏沉；夜晚大脑兴奋，浮想联翩，难以入眠，乱梦纷纭，醒后大脑特别疲困，提不起精神。

2. 性神经功能失衡　性冲动频繁，形成不良性习惯，过度手淫，并且难以用毅力克服，由于频繁手淫，卫生不洁使生殖器出现红、肿、痒、臭等炎症，甚至性器官发育不良。

3. 心理功能失衡　由于上述种种生理失衡症状困扰着青少年，造成青少年心理失衡，表现为心理状态欠佳，自卑自责、忧虑抑郁、烦躁消极、敏感多疑、缺乏学习兴趣、冷漠；忧伤、恐惧、自暴自弃、厌学、逃学、离家出走，甚至自虐、轻生。

【诊断】　主要根据年龄结合上述症状，排除器质性疾病后进行诊断。

【治疗】　尽管青春期综合征不属于严重的心理异常范畴，可其对青少年心理的良好发展和人格的健全却是十分有害的，如果不能迅速地走出这种心理误区，则有可能导致较为严重的心理障碍。因此要引起足够重视，应引导和教育青少年正确对待并正确评价自我，了解生理卫生知识，正确处理性方面可能出现的问题。用理智战胜情感，用顽强的意志力去克服自己的不良行为，使自己健康平稳地度过青春期。

二、青春期焦虑症

焦虑症（anxiety disorder）即焦虑性神经症，是由一组情绪反应组成的综合征，患者以焦虑情绪反应为主要症状，同时伴有明显的植物神经系统功能紊乱。

【病因】　青春期是焦虑症的易发期，这个时期个体的发育加快，身心变化处于一个转折点。随着第二性征的出现，个体对自己在体态、生理和心理等方面的变化，会产生一种神秘感，甚至不知所措。诸如女孩由于乳房发育而不敢挺胸、月经初潮而紧张不安；男孩出现性冲动、遗精、手淫后的追悔自责等，这些都将对青少年的心理、情绪及行为带来很大影响。

【临床表现】　往往由于好奇和不理解会出现恐惧、紧张、羞涩、孤独、自卑和烦恼，还可能伴发头晕头痛、失眠多梦、眩晕乏力、口干厌食、心慌气促、神经过敏、情绪不稳、体重下降和焦虑不安等症状。患者常因此而长期辗转于内科、神经科求诊，而经反复检查并没有发现任何器质性病变，这类病症在精神科常被诊断为青春期焦虑症。

【诊断】　焦虑症的焦虑和担心持续六个月以上，其具体症状包括以下四类：身体紧张、自主神经系统反应性过强、对未来无名的担心、过分机警。这些症状可以是单独出现，也可以是一起出现。

1. 精神性焦虑，其表现有心神不宁，坐立不安，恐慌、精神紧张。

2. 躯体性焦虑，其表现有查不出原因的各种身体不适感、心慌、手抖、多汗、口干、胸闷、尿频等多种植物神经失调的症状。

【治疗】　青春期焦虑症会严重危害青少年的身心健康，长期处于焦虑状态，还会诱发神经衰弱症，因此必须及时予以合理治疗。一般是以心理治疗为主，配合抗焦虑药物治疗，对同时伴有抑郁症状的患者，可以单独或合并使用多虑平。

三、青春期抑郁症

【病因】　青春期的情绪改变是对身体改变、社会角色和各种关系变化的一种适应，其特点是

反应强度大且易变化，情感变化复杂，容易狂喜、愤怒，也容易极度悲伤和恐惧。因外界不利环境如家长和老师的忽视、压制和不公平，学习压力和对性发育的困惑等而引起烦恼、焦虑和抑郁等情绪不稳现象并不少见。由于性成熟，学习紧张，神经系统承受的压力更大，尤其是在遇到挫折和烦恼的情况下，神经系统的功能很容易失调，如果反应异乎寻常的强烈和低落，可以出现持续性的紧张、焦虑、抑郁、内疚、恐慌等状态，以致发生抑郁症（depression）。

【临床表现】 青春期抑郁症的表现多种多样，主要有以下几种：

1. 自暴自弃　自责，自怨自艾；认为自己笨拙、愚蠢、丑陋和无价值。

2. 多动　男性多见，表面淡漠，但内心孤独和空虚。有的则用多动、挑衅斗殴、逃学、破坏公物等方式发泄情感郁闷。

3. 冷漠　整天心情不畅、郁郁寡欢，感觉周围一切都是灰暗的。

各种类型的抑郁症均有轻重程度不同。青春期轻者占大多数，严重的抑郁症对身心健康的影响明显，对学习毫无热情，注意力不能集中，学习成绩急剧下降；对前途和未来悲观失望，有轻生念头；人际关系差；对病无自知力，不愿求治。重度患者若无积极治疗，常导致严重后果。

【诊断】 抑郁是指情绪低落、思维迟钝、动作和语言减少，伴有焦虑、躯体不适和睡眠障碍。情绪抑郁如果每星期发生3次，每次持续至少3小时或更多者被认为是持续性抑郁。

【治疗】 防治青春期抑郁症是青少年保健工作的重要内容，关键在于对病例的早期发现，及时转入心理卫生专科予以家庭干预和药物治疗。

四、饮食障碍（eating disorders）

（一）神经性厌食症（anorexia nervosa） 神经性厌食症是一种由不良心理社会因素引起的饮食障碍，早期为主动性节食、厌食，进而缺乏食欲、消瘦、内分泌代谢紊乱。近年来发病率有所增加，女性多见。

【病因】 本病确切病因尚未明了，有关病因假设较多，目前较为一致的看法是生物、心理、社会因素均在本病的发病机制中起一定作用。有的青春期女性盲目追求体型美，为了身材“苗条”而节食，甚至不吃动物性食品和主食，把人体所需的许多营养都排除在食谱之外，食欲日趋降低，看见食物就恶心，最后发展到拒食。抑郁症伴饮食紊乱者也可出现神经性厌食。此外，家庭氛围不良，家长教养方法不当，以及神经内分泌异常等也可能为病因。

【临床表现】 神经性厌食几乎与每一个器官系统的紊乱相关，往往伴随体重明显下降、体质虚弱、睡眠紊乱等症状，还可能出现一些精神症状和行为失常。

1. 心血管系统　常见的有心动过缓和体位性低血压。

2. 内分泌系统　女性表现为闭经，男性表现为性欲减退。下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调，昼夜分泌变化消失。

3. 泌尿系统　脱水、肾小球滤过率降低，血清尿素氮升高或正常。

4. 血液系统　周围血白细胞计数减少，贫血，少数患者血小板减少。

5. 消化系统　常见便秘。

6. 其他　常见水、电解质紊乱，低体温，睡眠紊乱，皮肤粗糙等。

【诊断】

1. 进食量明显低于常人；

2. 节食致体重减轻，至少达到下述标准之一：①比原先体重减轻25%以上（减15%以上为可疑病例）；②比标准体重低25%以上（减15%以上为可疑病）；③体重指数[体重kg/身高（m）^{2}]低于17.5。

3. 担心发胖，且认为自己太胖。

4. 如系女性患者，常有闭经。

5. 厌食和体重减轻并非躯体疾病或其他精神疾病所致。

【治疗】 本病尚无系统性治疗方法，以心理治疗为主，结合行为调节、营养康复。对抑郁症伴饮食紊乱的患者可采用抗抑郁药物治疗。对因减肥导致神经性厌食者应耐心劝说，精心护理；鼓励少吃多餐，吃营养丰富的食物；引导青春期女性树立正确的审美观念，提倡健康美。

（二）神经性贪食症（bulimia nervosa） 神经性贪食是一种无控制的多食、暴食病症。可反复发作，多见于女性儿童和少年，并可同时伴发神经性厌食。

【病因】 尚不清楚。

【临床表现】 神经性贪食症的临床特征为反复发作和不可抗拒的摄食欲望及暴食行为，患者有担心发胖的恐惧心理，常采取引吐、导泻、禁食等方法以消除暴食引起的发胖。可与神经性厌食交替出现，两者具有相似的病理心理机制及性别、年龄分布。多数病人是神经性厌食的延续者，发病年龄较神经性厌食晚。贪食发作时选择的大多为高热量且易消化的食品，呕吐行为相当常见，而且往往是通过手指刺激咽喉部而完成，但也有些人可以随意地将胃内容物吐出。很多人在每次贪食发作之后就会产生情绪抑郁。人为导泻的患者常常出现各种并发症，如低钾血症、低氯性碱中毒等。反复呕吐则出现食道以及胃部的撕裂伤。暴食周期性地发生，常由心理紧张激发，有时可多至一日数次，患者的暴食和自我诱吐常常是秘密进行的。尽管贪食症患者表现出对肥胖的担忧，而且有些患者也的确很胖，但大多数人的体重仍在正常标准上下波动。

【诊断】

1. 发作性不可抗拒的摄食欲望或行为，一次可进大量食物。每周至少发作两次，持续至少三个月。
2. 有担心发胖的恐惧心理。
3. 常采用引吐、导泻、增加运动量等方法，以抵消暴食引起的发胖。
4. 不是神经系统病变所致的暴食，也非癫痫、精神分裂症等继发的暴食。

【治疗】 治疗方法有心理治疗和应用抗抑郁药治疗。心理治疗可以有短期和长期的效果。即使没有抑郁症状，应用抗抑郁药也有一定好处，但前者的长期效果比抗抑郁药要好。

五、其他

（一）早恋 中学时代，特别是高中生正值青春发育期，而这一时期最突出的矛盾之一是性发育迅速成熟与性心理相对幼稚的矛盾。中学生由于受认识能力和个性发展的限制，特别是在教育引导不及时不得力的情况下，使得中学生的性心理发展表现出相对幼稚性，所以自认为认真的、朦胧状态下的恋爱出现了，尽管这种恋爱带有好奇和模仿成分，但却是一个令人十分关注的问题。中学生与异性接触不全带有性色彩，有的是出于帮助、同情、感谢等原因而彼此接触的，但如不经指导，也会出现中学生性爱方面的异常现象。有的父母害怕子女在学习期间谈恋爱，就三令五申，绝对禁止孩子与异性交往，结果反而增强了子女对异性的好奇心和神秘感。为此，在男女同学中应该提倡广泛交往，只有具备了在正常气氛中交往的经验，才有可能使青少年通过比较，进行鉴别，逐步掌握友谊与爱情的区别，从而更稳妥地把握自己的情感。

（二）网瘾 网瘾是指上网者由于长时间和习惯性沉浸在网络时空当中，对互联网产生强烈依赖，以至于达到了痴迷的程度而难以自我摆脱的行为状态和心理状态。其判断基本标准主要包括四个方面：行为和心理上的依赖感；行为自我约束和自我控制能力基本丧失；工作和生活的正常秩序被打乱；身心健康受到较严重的损害。一上网就不能控制时间，当网络被掐断或由于其他原因不能上网时会感到烦躁不安、情绪低落或无所适从，觉得在网上比在现实生活中更快乐或更能实现自我等等。现在有不少青少年沉迷于电子游戏、电脑游戏或上网而不能自拔，长时间上网的青少年会出现情绪不稳定、注意力不集中、情绪低落、思维迟缓、孤独、焦虑、植物神经功能紊乱和睡眠障碍等现象，严重危害了青少年的身心健康，部分青少年因交友不慎甚至走向吸毒、偷窃等违法犯罪之

路。互联网的飞速发展正迅速地改变着人们的生产和生活方式，学习网络、掌握网络、使用网络是进入信息时代的必由之路。对于青少年，我们要注意其生理和心理所处的特殊阶段，对他们上网不能一味采取封堵禁止的办法,教师和家长的配合是戒掉网瘾不可或缺的一环。要多与他们交流沟通，正确地引导他们上网，使其能真正利用网上的丰富资源促进自身发展。

（三）物质滥用（substance abuse） 物质滥用是指反复、大量地使用改变自己的精神状态，而与医疗目的无关且具有依赖性的一类有害物质。包括烟、酒、某些药物如镇静药、镇痛药、鸦片类、大麻、可卡因、幻觉剂、有同化作用的激素类药等。由于青春期的心理特点、现代社会复杂性增加及各种药物广泛可得，使得越来越多的青少年滥用这些物质。对青少年和成人的一项大范围社区调查中发现，15～24岁的人有不同程度的物质依赖，程度因所滥用的物质性质不同而改变。许多儿童和青少年的物质滥用常常未被发现，因此也未接受治疗。物质滥用造成青少年身心损伤已成为全世界一大公害。

滥用物质种类的发生率随年龄、性别、地区、种族和地理因素不同而异。青少年中常见的滥用物质及其损害有：

1. 酒精　酒精危害主要是中枢神经系统的损伤。作为中枢神经系统抑制剂，产生欣快、头昏眼花、多语和短期记忆障碍等。血清乙醇水平很高时可以出现呼吸抑制。饮酒最常见的胃肠道并发症是急性腐蚀性胃炎，表现为上腹疼痛、食欲不振、呕吐和大便隐血阳性。长期大量滥用可致酒精性肝炎、肝硬化。青少年每天饮酒数周后即对酒精产生生理性依赖。

2. 烟草　吸烟是导致心血管疾病、慢性支气管炎、肺气肿、肺癌、喉癌、咽癌、口腔癌等多种癌症及呼吸道和胃溃疡等疾病的主要危险因素。动脉硬化的严重程度与吸烟期限有关，自青春期开始吸烟者动脉硬化危险增加。吸烟对健康的不良影响可在青春期就出现，如慢性咳嗽和喘鸣等。烟草中的主要成分尼古丁刺激神经兴奋，使人产生依赖性。

3. 致幻剂　也称拟精神病药，包括大麻、麦角二乙胺。使用此类药物后产生类似精神病患者的表现，如生动的幻觉、片段的妄想及相应的情绪、行为改变。

4. 镇静催眠药　包括巴比妥类和苯二氮䓬类。这类药物的主要药理作用是中枢抑制。临床上主要用于镇静催眠和抗焦虑。由于应用范围甚广，极易形成滥用。

5. 兴奋剂　包括可卡因、咖啡因、苯丙胺及利他林等中枢神经系统兴奋药物。临床主要应用于振奋精神，可致欣快感。此类药物反复使用易形成心理依赖。此外，合成类固醇药物作为兴奋剂也有滥用现象。

6. 鸦片类　包括吗啡、可待因类罂粟碱等。吗啡是鸦片中主要的有效成分，医疗上主要用于镇静、止痛。吗啡及其衍生物包括海洛因、可待因是当今世界成瘾问题最严重的毒品之一。吗啡样镇痛作用的人工合成镇痛药物，如哌替啶、美沙酮等药物使用也会成瘾。

预防青春期物质滥用的有效方法是加强青春期抵制滥用物质的宣传和教育，积极努力开展对青少年的心理疏导和精神帮助。

对物质滥用青少年成功的处理方法是，在生理解毒后进行长期连续的医学随访和提供适宜的社会和心理支持。

（四）青少年犯罪 青少年由于身心不成熟，自控能力较差、辨别能力差，如果法制意识薄弱，容易走上违法犯罪道路。近年来，青少年犯罪总数已经占到了全国刑事犯罪总数的70%以上，其中十五六岁少年犯罪案件又占到了青少年犯罪案件总数的70%以上。“未成年人犯罪”在世界范围内已被列为吸毒贩毒、环境污染之后的第三大公害。中国青少年犯罪研究会统计资料表明，青少年犯罪往往不计后果、追求哥们义气。我国未成年人犯罪人数呈现逐年增多，有向低龄化、团伙化、恶性化发展的趋势，并有向智能化发展的趋势，如网络犯罪、利用先进科学技术犯罪等。

青少年犯罪是一个复杂的社会问题，有家庭、教育、社会、环境、个人等多方面原因。学校应当加强对青少年学生的理想、道德和爱国主义、集体主义、社会主义教育，教育学生逐步树立正确

的人生观、世界观和价值观。加强对青少年的心理健康教育，做好心理矫治工作。通过心理健康教育，培养他们具有良好的心理素质和道德品质，使他们懂得自尊、自爱、自重，增强他们的自控能力。同时，做好对青少年心理矫治工作，通过对不良心理因素的清除，对扭曲心理的矫正，对创伤心理的修复，以阻止不良行为的发展，削弱或者排除其犯罪心理的形成动因，从而有效地预防或者制止犯罪。预防青少年犯罪是一项紧迫而艰巨的工作，应该实行综合治理，充分利用政治、经济、法律、行政、教育、文化等手段，不断改善社会风气，消除各种消极影响，从而达到预防和减少青少年犯罪的目的。

（毛　萌）

第五章　儿科疾病的诊断与治疗

第一节　儿科病史询问和体格检查

病历是对患儿疾病发生发展、诊断、治疗及护理措施的全面客观的科学记载。完整的病历对患儿疾病的正确诊断与治疗有重要指导意义；病历也是对医务人员诊疗疾病过程的评估依据；在医疗纠纷中，病历是具有法律效力的重要证据；在教学和科研上，病历是宝贵的临床资料。儿科病史的询问、体格检查和病历书写格式在内容、程序、方法和分析判断等方面与成人有所不同。虽然临床实验室和医疗诊断设备不断更新，为疾病的诊断提供了更多更精确的手段，但准确的病史资料采集和体格检查永远是正确诊断疾病的重要基础。无论是电子或手写病历，采集、总结、归纳病历是每个医学生必须掌握的一项基本技能。

一、病史询问与记录

获得完整而正确的病史是儿科诊疗工作的重要环节。儿童病史一般由家长或其他看护者提供，因此儿科病史的询问较成人困难。在病史询问时，更需要耐心、并具有同情心地倾听代述人对病情的描述，不宜轻易打断。年长儿童可让他自己叙述病情，但儿童有时会害怕各种治疗或因表达能力欠缺而误说病情，应注意分辨真伪。病情危重时，应先重点扼要地询问病史，边询问边检查和抢救，以免耽误时间，详细病史可以后补问。医生良好的仪表和询问时态度和蔼可亲将有助于取得患儿和家长的信任和病史的采集。

【住院病历】

（一）一般项目　正确记录患儿姓名、性别、年龄、种族、父母或抚养人姓名、家庭地址、联系电话、病史提供者与患儿的关系及病史可靠程度。不同年龄时期儿童的年龄记录要求不同，新生儿记录天数甚至小时数，婴儿记录月数，1岁以上记录几岁几个月。例如18个月表示为$1^{6}/_{12}$岁。

（二）主诉　用病史提供者的语言概括主要症状或体征及其时间。主诉一般不超过20个字，例如：发热3天、抽搐发作1次。

（三）现病史　是病历的重要部分，内容包括：①症状：一般按照出现先后顺序，首先记录起病情况，重点描述主诉中症状的诱因、发生、发作时间、持续和间隙时间、发作特点、伴随症状、缓解情况和发展趋势，然后再记录其他症状。婴幼儿常不会叙述自觉症状而以特殊行为表示，因此要注意询问家长是否观察到特殊行为，如头痛时拍头、腹痛捧腹弯腰或阵发性地哭吵不安等。儿童疾病症状常泛化，可涉及多个系统，如呼吸道感染时常伴有消化道呕吐、腹泻等症状，还可因高热引起惊厥；②有鉴别意义的阴性症状也要记录；③一般状况：起病后精神状态、睡眠、食欲、大小便、性格等有无改变；④既往诊断治疗情况：如到过其他医疗单位就诊者要详细询问诊疗经过，包括实验室检查、治疗方法（尤其是药物名称、剂量、用药时间）及效果，必要时可直接向当地医院询问；⑤询问近期有否传染病接触史：不但有助于诊断，还可避免误收早期传染病人入普通病房。

（四）个人史 包括5项内容，询问时根据不同年龄及不同疾病有所侧重，3岁以内儿童应详细询问出生史、喂养史和生长发育史。生活史一般不单独列出。

1. 出生史 记录胎次、胎龄，分娩方式及过程，出生时有无窒息、产伤，Apgar评分，出生体重。对有神经系统症状、智力发育障碍和疑有先天畸形的患儿，3岁以上亦应详细询问生产史，还应询问父母年龄、母亲孕期的健康和用药史。新生儿病历应将出生史写在现病史的开始部分。

2. 喂养史 对婴幼儿要询问喂养方式，人工喂养儿要了解乳品种类、调制方式和量，辅食添加情况，年长儿要询问食欲、饮食习惯、有否偏食等。

3. 生长发育史 3岁以内患儿或所患疾病与发育密切相关者，应详细询问其体格和智力发育过程。婴幼儿着重了解何时会抬头、会笑、独坐、叫人和会走，前囟门闭合及出牙时间等。年长儿应了解学习成绩、性格、与家人和同学相处关系等。

4. 预防接种史 是否按序进行计划免疫，非计划免疫的特殊疫苗接种情况，有否不良反应。

5. 生活史 患儿的居住条件，生活是否规律，睡眠情况及个人卫生习惯，是否经常进行户外活动，以及家庭周围环境、有否饲养宠物等。

（五）既往史 一般不需要对各系统疾病进行回顾，只需询问一般健康情况和有关疾病史。既往健康还是多病，曾患过哪些疾病、患病的年龄，诊断肯定者可用病名，但应加引号，诊断不肯定者则简述其症状。有否患过儿童常见的传染病（如麻疹、水痘、流行性腮腺炎、百日咳等）。过去疾病的治疗和手术情况、有否后遗症。有无食物或药物过敏史。

（六）家族史 询问父母年龄、职业和健康状况，是否近亲结婚；母亲历次妊娠及分娩情况；家庭其他成员的健康状况；家庭中有无其他人员患有类似疾病；有无家族性和遗传性疾病；其他密切接触者的健康状况。

【门诊病历书写】 门诊病人就诊时，门诊病历首页应记录患儿姓名、性别、年龄、住址、药物过敏史，以及就诊日期和体温等。医生要在有限的时间内完成门诊病历记录，应当包括主诉、现病史、既往史、体格检查、诊断（印象）、处理意见和医生签名7项内容。各项分段书写，内容应当简单明了。个人史和家族史如与本次发病有关时可加在既往史后另起一段。体格检查主要记录阳性体征和有鉴别意义的阴性体征。处理意见包括要作的实验室检查、治疗药物和建议，如果是传染病必须填写传染病报告单并记录在门诊病历上。

二、体格检查

体格检查是临床医生诊断疾病的基本技术，儿科体格检查较成人困难。为了获得准确的体格检查资料，儿科医师在检查时应当注意：①在开始询问病史时即注意与患儿建立良好的关系，态度要和蔼，消除患儿的恐惧感。室温低时要将手及所用听诊器温暖后再接触患儿。检查过程中既要全面仔细，又要注意保暖，不要过多暴露身体部位，对年长儿还要顾及到他（她）的害羞心理和自尊心。对十分不合作的患儿，可待其入睡后再检查；②检查时的体位不必强求，婴幼儿可让其在家长的怀抱中进行，能使其安静为原则；③检查顺序可灵活掌握，一般可先检查呼吸频率、心肺听诊和腹部触诊等；口腔、咽部、眼等易引起患儿反感的部位以及主诉疼痛的部位应放在最后检查；④检查者应按要求洗手，听诊器等检查用具要经常消毒，以防交叉感染；⑤对病情危重的患儿，应边抢救边检查，或先检查生命体征和与疾病有关的部位，待病情稳定后再进行全面体格检查。

（一）一般状况 首先可在患儿不注意的情况下进行望诊。注意观察儿童发育与营养状况、精神状态、脸部表情、对周围事物反应、面色、体位、语言应答及活动能力等，根据这些观察，可初步判断儿童的神志状况、发育营养、病情轻重及心理状况。发热儿童哭闹、摇头、用手拍头时提示头痛或中耳炎。

（二）一般测量 除体温、呼吸、脉搏、血压外，儿童还应测量身高（长）、体重、头围、前囟大小、坐高等。

1. 体温　可根据不同年龄和病情选择测温方法：①口温：口表置于舌下3分钟，正常不超过37.5℃，只适合于能配合的年长儿；②腋温：体温表置于腋窝处夹紧上臂至少5分钟，正常36～37℃，除了休克和周围循环衰竭者外适用于各年龄组儿童；③肛温：肛表插入肛门内3～4cm，2分钟，正常为36.5～37.5℃，较准确，适用于病重及各年龄组的儿童；④耳温：用耳温测定仪插入外耳道内，20秒左右即可完成测试，可用于各种情况下的儿童，但仪器较贵，尚未在临床普及。

2. 呼吸和脉搏　在儿童安静时测量，年幼儿腹式呼吸为主，可按小腹起伏计数。呼吸过快不易看清者可用听诊器听呼吸音计数。年幼儿腕部脉搏不易扪及，可计数颈动脉或股动脉搏动。各年龄儿童呼吸、脉搏正常值见表5-1。

表5-1　各年龄组儿童呼吸和脉搏（次数/每分钟）

年龄分期	呼吸	脉搏	呼吸：脉搏
＜28天	40～45	120～140	1：3
＜1岁	30～40	110～130	1：3～1：4
1岁～3岁	25～30	100～120	1：3～1：4
4岁～7岁	20～25	80～100	1：4
8岁～14岁	18～20	70～90	1：4

3. 血压　一般用汞柱血压计，不同年龄的儿童应选用不同宽度的袖带，合适的袖带宽度应为1/2～2/3上臂长度，过宽测得血压偏低，过窄则偏高。新生儿及小婴儿可用监护仪测量。儿童年龄愈小血压愈低，儿童时期正常收缩期血压（mmHg）=[年龄（岁）×2]+80，舒张压为收缩压的2/3。一般只测任一上肢血压即可，如疑为大动脉炎或主动脉缩窄的患儿，则应测四肢血压。

（三）皮肤及皮下组织　注意观察皮肤的色泽、皮肤湿润度、弹性、皮下脂肪的厚度，有无黄疸及程度、皮疹、出血点、水肿、硬肿、毛细血管扩张和毛发异常等变化。

（四）淋巴结　检查淋巴结大小、数目、质地、有无粘连及压痛等。正常儿童在颈部、腋下和腹股沟等处可扪及单个淋巴结，大小0.5～1.0cm、质软、无压痛、无粘连。但颏下、锁骨上和滑车上不应扪及。

（五）头部

1. 头颅　观察大小、形态，头发；前囟大小、张力、隆起或凹陷；骨缝是否闭合，有否枕秃、颅骨软化及缺损等。必要时测量头围。

2. 面部　注意有无特殊面容、眼距、鼻梁高低和双耳位置和形状等。

3. 眼、耳、鼻　注意眼睑有无水肿、下垂、红肿，结合膜是否充血、有无干燥征（Bitot斑），巩膜有否黄染，角膜有无溃疡及混浊，检查瞳孔大小和对光反射。外耳形状，外耳道有无分泌物，提耳时是否疼痛，必要时使用耳镜检查鼓膜。鼻翼有无扇动及鼻腔分泌物。

4. 口　观察口唇有无苍白、发绀、湿润、干燥、皲裂、张口呼吸、口角糜烂，黏膜、牙龈有无充血、溃疡、麻疹黏膜斑（Koplik斑）、白膜，腮腺开口处有无红肿及分泌物，口腔内有无异常气味。牙齿的数目及有无龋齿，舌的大小、舌质和舌苔、有否颤动、是否经常外伸、舌系带是否过短、有无溃疡，有无腭裂。咽部有无充血、溃疡、疱疹等。扁桃体是否肿大，有无充血、分泌物和伪膜。咽部检查在体格检查的最后进行，检查者一手固定其头部使其面对光源，一手持压舌板，等其张口时迅速将压舌板进入口中并压在舌根部，利用儿童反射性将口张大暴露咽部的短暂瞬间，迅速观看咽部情况。

（六）颈部　有无短颈和颈蹼等畸形，甲状腺是否肿大，气管是否居中，有无异常的颈部血管搏动，活动受限，有无颈抵抗。

（七）胸部

1. 胸廓　胸廓是否对称，外观有无畸形，如肋骨串珠、肋膈沟、肋缘外翻、鸡胸、漏斗胸、桶状胸，

有无肋间隙饱满、凹陷，心前区隆起及呼吸运动异常等。

2. 肺　注意呼吸节律、频率、幅度有无异常，有无呼吸困难，如发生吸气性呼吸困难时，可出现三凹征（胸骨上窝、肋间隙及剑突下吸气时凹陷）。婴幼儿胸壁薄，叩诊必须轻，正常呼吸音为支气管肺泡呼吸音。儿童不合作，可趁其啼哭时检查语颤，利用啼哭后出现深吸气时进行听诊，注意听腋下、肩胛间区和肩胛下区这些容易出现啰音的部位。儿童肋间隙窄，听诊器胸件宜用小号。

3. 心　注意心前区有无隆起、心尖搏动范围及是否移位，正常新生儿心尖搏动部位于第4肋间锁骨中线偏外侧，6～7岁后逐渐内移至第5肋间锁骨中线内侧。心尖搏动范围一般不超过2～3cm。触诊检查心尖搏动的位置及有无震颤，并注意部位和性质。叩心界时宜轻，3岁以内儿童一般只叩心脏左右界。叩心脏左界时从心尖搏动点左侧起向右叩，叩心右界时从肝浊音界的上1肋间自右向左叩，儿童各年龄组心界参考表5-2。小婴儿第1、2心音强度几乎相等，儿童时期肺动脉瓣区第2心音比主动脉瓣区第2心音强（$P_2 > A_2$）。学龄前期及学龄期儿童常可在肺动脉瓣或心尖区听到生理性收缩期杂音。

表5-2　儿童各年龄组的心界

年龄	左界	右界
< 1岁	左锁骨中线外1～2cm	沿右胸骨旁线
1～4岁	左锁骨中线外1cm	右胸骨旁线与右胸骨线之间
5～12岁	左锁骨中线上或内0.5～1cm	接近右胸骨线
> 12岁	左锁骨中线内0.5～1cm	右胸骨线

（八）腹部　新生儿及消瘦婴儿可见肠蠕动波或肠形，新生儿要注意脐部有无分泌物、出血和炎症，稍大后注意有无脐疝。腹部触诊宜在儿童安静或哺乳时进行，较大儿童取仰卧曲膝位，并请其作深呼吸，或与其交谈时进行检查，以免由于惊慌或怕痒而不合作。检查有无压痛主要观察儿童表情变化，不能完全依靠儿童的回答。正常婴幼儿肝脏可在肋缘下扪及1～2cm，6～7岁后不应再触及。正常婴儿有时可扪及脾脏。叩诊检查方法和内容与成人相同。听诊儿童肠鸣音常亢进，注意有否腹部血管杂音。腹水患儿需测量腹围。

（九）脊柱和四肢　观察脊柱有无畸形，躯干长和四肢长的比例是否正常，四肢有无“O”形或“X”形腿，手镯或足镯征，有无杵状指（趾）和多指（趾）畸形。

（十）肛门和外生殖器　有无畸形（无肛、尿道下裂、两性畸形等）、肛裂；女孩注意阴道有无分泌物和畸形；男孩注意有无包皮过长、过紧、阴囊鞘膜积液、隐睾及腹股沟疝等。

（十一）神经系统　根据年龄和病情作必要的检查。

1. 一般检查　包括神志、精神状态、面部表情、反应灵敏度、动作语言发育，有无异常行为，肢体活动能力和四肢肌张力等。

2. 神经反射　注意觅食、吸吮、握持、拥抱反射的出现和消失时间是否在正常范围。正常小婴儿的提睾、腹壁反射较弱或引不出来，但可出现踝阵挛，2岁以下的儿童Babinski征可呈阳性，但若一侧阳性则应引起重视。

3. 脑膜刺激征　与成人检查基本相同，检查有否颈抵抗、Kerning征和Brudzinski征阳性。但儿童哭吵肢体强直时不易准确，要反复检查。

以上体格检查项目在具体操作时不一定完全按照顺序，但在病历书写时体检结果必须按上述顺序书写，不仅阳性体征要记录，重要阴性结果也要记录。

第二节　儿科疾病治疗原则及特点

由于儿童处于不断生长发育过程、语言表达能力差、病情变化快和疾病谱的不同，儿科治疗原

则与成人有诸多不同之处，既要适时、全面，又要仔细、突出重点；在其治疗过程中更需要爱心和耐心，以及观察和判断能力。在儿科治疗中除了药物以外还应当包括护理、饮食治疗、心理治疗和随访等，才有利于患儿身心健康的早日恢复。

一、护理原则

护理在儿科治疗中占有重要的地位，许多治疗均通过护理工作来实施，良好的护理在促进患儿康复中具有重要作用。儿科医生应关心和熟悉护理工作，医护密切协作以提高治疗效果。

（一）细致的病情观察 由于儿童语言表达能力有限，常以哭闹来表达身体的不适。观察到患儿的姿态，面部表情、动作等方面的异样，可能成为诊断的线索。脾气和性格改变可能是结核性脑膜炎的早期表现。

（二）合理的病室安排 病室必须保持整齐、清洁、安静、舒适，空气新鲜，室温维持在18℃～22℃。为提高治疗和护理的质量，根据病室条件，可按年龄、病种、病情轻重和护理要求合理安排病房及病区。

（三）规律的病房生活 生活要有规律，保证充足的睡眠和休息，定时进餐保证营养，合理安排治疗和诊断操作时间，以免经常打扰患儿的休息。对长期住院的慢性病学龄期儿童，可给他们定期辅导功课。在病情的恢复期适当安排游戏，这样不仅可减轻病儿住院的压力，还可通过游戏评估他们的生长发育水平。

（四）预防院内感染 对不同病种患儿应尽量分室住，同一病种患儿的急性期与恢复期也应尽量分开，患儿用过的物品需经病室定时消毒、医护人员注意洗手、严格执行无菌操作以防止交叉感染和医源性感染。

（五）预防意外伤害 病房内的一切设施均应考虑到患儿的安全。阳台和窗户应安装护栏。药品要放在患儿拿不到的地方。管理好热水瓶以免烫伤。病床要有护栏。医护人员检查处理完毕要及时拉好床栏，拿走体温表、药杯等物品，防止意外伤害。

二、饮食与胃肠外营养

根据不同病情和年龄选择适当的饮食将有助于疾病的治疗和康复。不当的饮食可使病情加重，甚至危及生命。

（一）基本膳食 包括普通饮食、软食、半流质饮食和流质饮食。

（二）特殊饮食

1. 无盐或少盐饮食 每天食物中食盐含量 $< 0.5g$时为无盐，$< 1.5g$时为低盐。适用于心、肾功能不全有水肿的患儿。

2. 低蛋白饮食 每天蛋白供给量低于一般标准，适用于尿毒症、肝昏迷和急性肾炎少尿期的患儿。

3. 高蛋白饮食 每天蛋白供给量高于一般标准，适用于营养不良、消耗性疾病患儿。

4. 低热能饮食 热能供给低于一般标准，适用于单纯性肥胖症的儿童。

5. 低脂肪饮食 适用于腹泻，肝、胆、胰疾病和高脂血症患儿。

6. 要素饮食 含各种营养素、易消化吸收的无渣饮食，用于消耗性疾病或对牛乳制品不耐受的营养不良或慢性腹泻病儿。

7. 特殊乳制品 不同比例的稀释奶用于早产儿和患病的初生儿。脱脂奶和酸奶可用于腹泻婴儿，前者因其热量低，不可长期使用。蛋白奶提供丰富的蛋白质，适用于营养不良婴儿。豆制代乳粉不含乳糖，适用于牛乳过敏和乳糖酶缺乏者。

8. 检查前饮食 隐血检查饮食，即不含肉类、动物肝脏、血和绿叶蔬菜的饮食，用于等待消化道出血检查的患儿。胆囊造影饮食（高脂）和肾功能检查（不含氨基酸）饮食等。

9. 其他特殊饮食 无乳糖饮食可用于长期腹泻、有乳糖不耐受的婴儿及半乳糖血症患儿。水解蛋白配方奶可用于食物蛋白过敏的婴儿。低苯丙氨酸饮食用于苯丙酮尿症患儿。

（三）胃肠外营养（total parenteral nutrition，TPN） 不能通过胃肠道获得足够营养的患儿需要用静脉营养液由静脉途径提供各种营养素。静脉营养液由平衡氨基酸、葡萄糖、脂肪乳剂、电解质、多种维生素和微量元素组成。可通过周围小静脉或中心静脉输入。可提供热卡5021J/kg（120 kcal/kg），其中蛋白质供能占6%～10%，脂肪供能占40%～50%，其余为糖供能。为了保证机体营养的需要、又要限制一定的液体输入量，静脉营养液的浓度较高，一般为血浆的5倍左右，所以应逐渐增加剂量。氨基酸用量开始为每日0.5g/kg，以后逐渐增加至每日2～3g/kg；脂肪乳剂开始为每日0.5～1g/kg，逐渐增加至每日2～3g/kg；葡萄糖浓度一般不超过12.5%。混合液用输液泵24小时均匀输入。

三、药物治疗原则

儿童用药除了不同年龄用药剂量不同以外，还因脏器功能发育未成熟等原因，其用法，药物的副作用等也与成人有所不同。因此，必须充分了解药物的性能，作用机制、毒副作用、适应证和禁忌证，以及精确的剂量计算和适当的用药方法。

（一）儿童药物动力学的特点 儿童对药物的吸收、分布和代谢与成人不同，年龄越小，其差异也越大。①在组织内的分布不同：年龄越小体液占体重的比例越大，药物分布在体液中的比例也就越高。②肝脏的肝酶系统发育不完善：新生儿肝脏功能不成熟，氧化/水解、N-去甲基和乙酰化作用低，有些药物的半衰期延长，毒性作用增加。③肾脏排泄功能不足：新生儿特别是未成熟儿肾小球滤过与肾小球分泌功能均差，药物及其分解产物在体内滞留的时间延长。因此新生儿和小婴儿的药物剂量宜小、次数少。

（二）药物治疗中的一些特殊问题

1. 抗生素类 长期使用广谱抗生素容易引起肠道菌群失衡，对婴幼儿更易发生肠道菌群失调而继发真菌感染。氨基糖甙类药对婴幼儿肾和听力损害的后果较成人严重，应慎用。氯霉素可抑制造血功能，对新生儿、早产儿还可导致“灰婴综合征”。四环素可引起牙釉质发育不良，8岁以下儿童禁用。喹诺酮类药动物试验可损害幼年动物软骨发育，在人类虽未证实，但在婴幼儿一般不作为第一线用药。

2. 激素类 长期使用雄激素和肾上腺皮质激素可影响儿童骨骼生长，影响水、电解质、蛋白质、脂肪代谢，也可以引起血压增高和库欣综合征，并可以降低机体免疫力。水痘患儿禁用激素。

3. 镇咳药 婴幼儿支气管较窄，又不会咳痰，炎症时易发生阻塞，引起呼吸困难。故婴幼儿一般不用镇咳药，尤其作用强的可待因等应慎用。

4. 止泻药与泻药 对腹泻患儿不主张用止泻药，因止泻药减少肠蠕动，使肠道内毒素无法排出，反而加重病情。儿童便秘多采用饮食调节和通便法，很少应用泻药。

5. 乳母应慎用药物 因部分药物可经母乳作用于婴儿，如阿托品、吗啡、水杨酸盐、苯巴比妥等。

（三）给药方法 口服为首选方法，片剂可研碎加小量水，将婴儿抱起用小匙沿口角慢慢灌入口中，神志不清、昏迷者采用鼻饲法给药。病情危重、化脓性脑膜炎等情况下抗生素宜静脉滴注给药。婴幼儿因臀部肌肉较少，故肌注少用。新生儿鼻部和支气管黏膜嫩薄、血管丰富，安乃近和肾上腺素稀释后可分别作滴鼻和气管内给药。儿童皮肤薄、面积相对大，外用药容易被吸收，不能涂得太多。要注意不让儿童用手抓摸药物，以免误入眼、口引起意外。其他方法还包括雾化吸入、泵吸、灌肠法、缓释栓剂等给药途径。

（四）药物剂量计算 儿童用药剂量较成人更需精确，可按以下方法计算，但无论何种方法计算出的剂量还必须根据患儿具体情况进行调整。

1. 按体重计算 是最常用、最基本的计算方法，可算出每日或每次需要量：每日剂量＝患儿

体重（kg）× 每日每公斤体重所需药量，再分2～3次使用。临时对症治疗用药如退热、催眠药等，常按每次剂量计算。年长儿按体重计算如已超过成人量时则以成人量为上限。

2. 按体表面积计算　按体表面积比按年龄、体重计算更为准确，因其与基础代谢、肾小球滤过率等生理功能关系更为密切。儿童体表面积计算公式如下：

体重≤30kg的儿童，体表面积（m^2）= 体重（kg）×0.035＋0.1；

体重＞30kg的儿童，体表面积（m^2）=（体重kg － 30）×0.02＋1.05；

也可根据儿童身高、体重查“儿童体表面积图”求得（图5-1）。

儿童药物剂量＝儿童体表面积（m^2）× 剂量/（m^2）

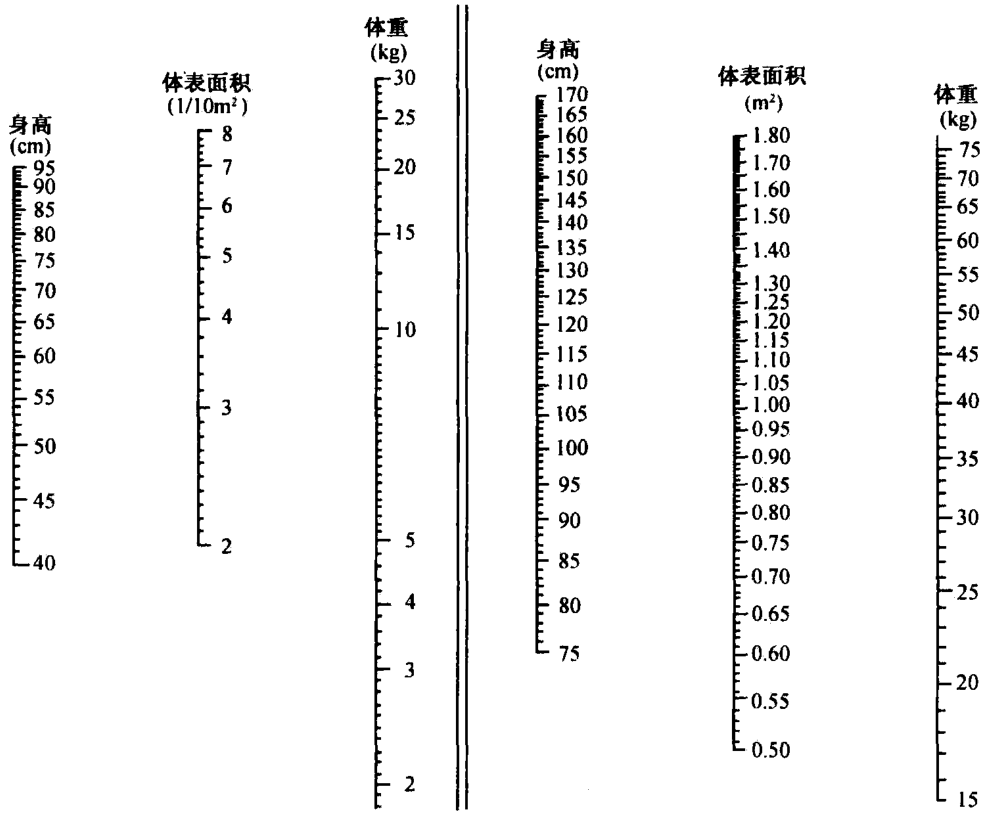


图5-1　儿童体表面积图

3. 按年龄计算　剂量幅度大、不需十分精确的药物，如营养类药等可按年龄计算，比较简单易行。

4. 从成人剂量折算　儿童剂量＝成人剂量 × 儿童体重（kg）/50，或儿童剂量 ＝儿童体表面积（m^2）/1.73 × 成人剂量。此法仅用于未提供儿童剂量的药物，所得剂量一般都偏小，故不常用。

四、心理治疗原则

随着医学模式的转变，心理因素在儿科疾病的治疗、康复中的重要性逐渐被重视。儿童的心理和情绪障碍，如焦虑、退缩、抑郁和恐怖等，可发生在一些亚急性、慢性非感染性疾病的病程中，这种障碍既是这些疾病的后果，又可以成为这些疾病病情加重或治疗效果不佳的原因之一。对儿童的心理治疗或干预不再仅仅是心理医生的工作，而应贯穿于疾病的诊治过程中。

儿童心理治疗是指根据心理分析与治疗理论建立的系统治疗儿童精神问题的方法，可分为个体心理治疗、群体治疗和家庭治疗等。儿童心理、情绪、行为问题、精神性、身心性疾病等，均需要心理治疗。常用的心理治疗包括支持疗法、行为疗法、疏泄法等，对初次治疗者要考虑到儿童具有

自我改善的潜在能力，以暗示和循循善诱帮助儿童疏泄内心郁积的压抑、激发其情绪释放、减轻其心理压力和精神障碍的程度以促使其原发病的康复。

疾病可使患儿产生焦虑、紧张，加上住入陌生的病房这种环境改变更使患儿心情不安和孤独，甚至恐惧。表现为哭闹或沉默寡言、闷闷不乐，有的患儿拒食、拒绝治疗、或整夜不眠。因此，安静、舒适和整洁的环境，医护人员的爱心、亲切的语言、和蔼的态度、轻柔的动作和周到的服务将会减轻和消除患儿的心理和情绪障碍，有助于疾病的康复。

五、随访

当治疗计划完成患儿出院后，随访工作对于他们身心健康的进一步恢复是十分必要的。对急性病患儿，一般可随访1～2次，使儿童和家长感到即使出院了，医护人员仍在关心他们，有一种心理上的安全感。对于慢性病患儿可定期随访，以便了解其病情的变化，是否需要进一步治疗。

第三节　儿童体液平衡的特点和液体疗法

体液是人体重要组成部分，保持体液平衡是维持生命所必需的条件。体液平衡包括维持水、电解质、酸碱度和渗透压的正常。儿童由于体液占体重比例较大、器官功能发育尚未成熟、体液平衡调节功能差等生理特点，容易发生体液平衡失调，如处理不及时或处理不当可危及儿童生命。

一、儿童体液平衡的特点

（一）体液的总量和分布　体液分布于血浆、组织间隙和细胞内，前两者合称为细胞外液。年龄越小，体液总量相对愈多，主要是间质液的比例较高，而血浆和细胞内液的比例与成人相近（表5-3）。

表5-3　不同年龄的体液分布（占体重的%）

年龄	体液总量	细胞外液		细胞内液
		血浆	间质液	
足月新生儿	78	6	37	35
1岁	70	5	25	40
2～14岁	65	5	20	40
成人	55～60	5	10～15	40～45

（二）体液的电解质组成　细胞外液的电解质以Na^+、Cl^-、HCO_3^-等为主，其中Na^+量占细胞外液阳离子总量的90%以上，对维持细胞外液的渗透压起主要作用。细胞内以K^+、Mg^{2+}、HPO_4^{2-}和蛋白质等离子为主，K^+大部分处于离解状态，维持着细胞内液的渗透压。除新生儿在生后数日内血钾、氯偏高，血钠、钙和碳酸氢盐偏低外，儿童体液内的电解质组成与成人相似。

（三）水代谢的特点

1. 水的需要量相对较大、交换率高　儿童由于新陈代谢旺盛，排泄水的速度也较成人快。年龄愈小，出入水量相对愈多。婴儿每日水的交换量为细胞外液量的1/2，而成人仅1/7，故婴儿体内水的交换率比成人快3～4倍；此外，儿童体表面积相对较大、呼吸频率快，因此儿童年龄愈小水的需要量相对愈大（表5-4）、不显性失水相对愈多（表5-5），对缺水的耐受力也愈差，在病理情况下较成人更易发生脱水。

2. 体液平衡调节功能不成熟　肾脏的浓缩和稀释功能对于体液平衡调节起着重要作用。儿童肾脏功能不成熟，年龄愈小，肾脏对体液平衡的调节作用也愈差。

表5-4 儿童每日水的需要量

年龄（岁）	需水量（ml/kg）
< 1	120 ~ 160
1 ~ 3	100 ~ 140
4 ~ 9	70 ~ 110
10 ~ 14	50 ~ 90

表5-5 儿童每日不显性失水量

年龄分期	不显性失水量（ml/kg·d）
早产儿或足月新生儿	
750 ~ 1000g	82
1001 ~ 1250g	56
1251 ~ 1500g	46
> 1500g	26
婴儿	19 ~ 24
幼儿	14 ~ 17
儿童	12 ~ 14

婴儿肾脏只能将尿渗透压浓缩至700mmol/L（成人1400mmol/L），每排出1 mmol/L溶质时需带出1 ~ 2ml水（成人0.7ml）。儿童肾脏的稀释能力相对较好，在出生1周时可达成人水平，但由于肾小球滤过率低，因此水的排泄速度较慢，当摄入水过多时易导致水肿和低钠血症。另外，由于儿童肾脏排钠、排酸、产氨能力差，也容易发生高钠血症和酸中毒。

二、水、电解质和酸碱平衡紊乱

【脱水】 由于水的摄入量不足和丢失过多引起的体液总量、尤其是细胞外液量的减少。脱水时除水分丢失外同时伴有钠、钾和其他电解质的丢失。脱水的严重程度取决于水和电解质丢失的速度及幅度，而脱水的性质则反映了水和电解质（主要是钠）的相对丢失率。

（一）脱水程度 是指累积的体液丢失量占体重的百分比。但临床实践中常根据前囟、眼窝、皮肤弹性、尿量和循环情况等临床表现进行分度。不同性质的脱水其临床表现不尽相同，现以等渗性脱水为例，脱水分度见表5-6。

表5-6 等渗性脱水的临床表现与分度

脱水程度	失水量%（ml/kg）	精神	眼泪	口渴	尿量	皮肤	黏膜	眼窝	前囟	四肢	休克征
轻度	5%（50）	稍差 略烦躁	有	轻	稍减少	稍干燥	略干	稍凹陷	稍下陷	温	无
中度	5% ~ 10% （50 ~ 100）	萎靡 烦躁	少	明显	减少	干燥，苍白， 弹性差	干燥	凹陷	下陷	稍凉	不明显
重度	> 10% （50 ~ 120）	淡漠 昏迷	无	烦渴	极少、 无	干燥，花纹， 弹性极差	极干	明显 凹陷	明显 下陷	厥冷	有，脉细， 血压下降

（二）脱水性质 指现存体液渗透压的改变，反映水和电解质的相对丢失量。钠是决定细胞外液渗透压的主要成分，所以临床根据血清钠的水平将脱水分为等渗性脱水、低渗性脱水和高渗性脱水3种。其中以等渗性脱水最常见，其次为低渗性脱水，高渗性脱水少见。

1. 等渗性脱水（isotonic dehydration） 血清钠为130 ~ 150mmol/L，水和电解质成比例地丢失，血浆渗透压正常，丢失的体液主要是细胞外液。多见于急性腹泻、呕吐、胃肠液引流、肠瘘及短期饥饿所致的脱水。临床表现见表5-6。

2. 低渗性脱水（hypotonic dehydration） 血清钠 < 130mmol/L，电解质的丢失量比水多。多见于营养不良伴慢性腹泻，腹泻时补充过多的非电解质液体，慢性肾脏疾病或充血性心力衰竭患者长期限盐并反复使用利尿剂和大面积烧伤等患儿。由于细胞外液低渗，使水从细胞外向细胞内转移，导致细胞外液量减少和细胞内水肿，有效循环血量减少明显。临床特点为脱水症状较其他两种类型严重，较早发生休克。神经细胞水肿者，可出现头痛、烦躁不安、嗜睡、昏迷或惊厥等神经系统症状。

3. 高渗性脱水（hypertonic dehydration）　血清钠 > 150mmol/L，电解质的丢失比水少，血浆渗透压增高，丢失的体液主要是细胞内液。多见于腹泻伴高热，不显性失水增多而给水不足（如昏迷、发热、呼吸增快、光疗或红外线辐射保温、早产儿等），口服或静脉注入过多的等渗或高渗液体，垂体性或肾性尿崩症和使用大量脱水剂的患儿。由于细胞外液高渗，使水从细胞内向细胞外转移，导致细胞内液量减少，而血容量得到部分补偿，有效循环血量变化相对不大。故在失水量相等的情况下，其脱水征比其他两种类型轻。临床特点为口渴、神经系统症状明显，循环障碍不明显，但脱水严重时仍可发生休克。主要表现为烦渴、高热、烦躁不安、皮肤黏膜干燥。高渗性脱水可使神经细胞脱水、皱缩，脑血管扩张甚至破裂出血，亦可发生脑血栓，表现为肌张力增高、惊厥、昏迷、脑脊液压力降低等，可留有中枢神经系统后遗症。

【钾平衡紊乱】　正常血清钾浓度为3.5 ~ 5.5mmol/L，当血清钾 < 3.5mmol/L时为低钾血症，当血清钾浓度 > 5.5mmol/L时为高钾血症。低（高）钾血症临床症状的出现不仅取决于血钾的浓度，更重要的是与血钾变化的速度有关。

（一）低钾血症（hypokalemia）

1. 病因　①钾摄入量不足：长期不能进食，液体疗法时补钾不足；②钾丢失增加：如呕吐、腹泻、各种引流、胃肠减压，使用排钾利尿剂（呋塞米、甘露醇等），低镁血症，原发性失钾性肾病（远端肾小管酸中毒、醛固酮增多症等），肾小球旁器增生症（Bartter 综合征），Cushing综合征等；③钾分布异常：输液纠正酸中毒过程中，由于血液被稀释、钾随尿量的增加而排除，酸中毒纠正后大量K^+进入细胞内，以及糖原合成时消耗钾，均导致血清钾骤降；低钾性周期性麻痹、碱中毒和胰岛素治疗等；使用β-肾上腺素能兴奋剂、茶碱、钡剂和甲苯等药物。

2. 临床表现　①心血管：心脏对缺钾敏感，使心肌收缩无力、心脏扩大。表现为心音低钝、心动过速、心衰、猝死。心电图示T波低平、S-T段下降、Q-T间期延长、出现U波、室上性或室性心动过速、室颤，亦可发生心动过缓和房室传导阻滞、阿-斯综合征；②神经肌肉：可表现为精神不振，骨骼肌兴奋性降低可表现为肌无力（弛缓性瘫痪、呼吸肌无力）、腱反射消失；平滑肌兴奋性降低可表现腹胀、肠麻痹，腹壁反射消失等；③泌尿系统：长期缺钾可导致肾小管上皮细胞空泡变性，对抗利尿激素反应低下、浓缩功能减低，出现多饮、多尿、夜尿；肾小管泌H^+和回吸收HCO_3^-增加，氯的回吸收减少，发生低钾、低氯性碱中毒，此时伴反常性酸性尿。可增加肾脏产氨而导致肝性脑病。还由于膀胱功能受损，可导致尿潴留。慢性缺钾可造成间质性肾炎；④其他：缺钾还可使胰岛素分泌受抑制、糖原合成障碍，易发生高血糖症。

3. 治疗　①治疗原发病；②轻度患者可口服氯化钾每日200 ~ 300mg/kg；③重度低钾血症需静脉补钾，全日总量一般为100 ~ 300mg/kg（10%KCl 1 ~ 3ml/kg），切忌将钾盐静脉推注。应均匀分配于全日静脉输液中，浓度一般不超过0.3 %（新生儿0.15% ~ 0.2 %），每日补钾总量静滴时间不应少于6 ~ 8小时。肾功能损害无尿时影响钾排出，此时补钾有引起高血钾的危险，故必须有尿补钾，膀胱中有潴留尿或治疗开始前6小时内曾排过尿即可视为有尿。由于细胞内钾恢复较慢，治疗低钾血症须持续给钾4 ~ 6日，甚至更长。在治疗过程中如病情好转，可由静脉补钾改为口服补钾。

（二）高钾血症（hyperkalemia）

1. 病因　①肾脏排钾减少：肾功能衰竭、尿路梗阻、狼疮性肾炎、肾上腺皮质功能减退、21-羟化酶缺乏症、肾上腺脑白质营养不良、高钾型肾小管酸中毒、长期使用潴钾利尿剂（安体舒通、氨苯喋啶等）；②钾摄入量过多：静脉或口服摄入过多，如输液注入钾过多过快，静脉输入大剂量青霉素钾盐，输入库存过久的全血；③钾分布异常：钾由细胞内转移至细胞外，如严重溶血、缺氧、休克、代谢性酸中毒、严重组织创伤、洋地黄中毒、氟化物中毒、过度运动、高渗状态、胰岛素缺乏、使用琥珀酰胆碱等去极化型肌松剂或β-肾上腺素能阻滞剂、高钾型周期性麻痹和横纹肌溶解症等。

2. 临床表现　由于钾离子对细胞膜的极化作用，最早受影响的是心脏传导系统，心电图的改变先于其他临床症状，首先出现T波高尖，P-R间期延长、P波变平、QRS波群增宽、S-T段压低、房

室传导阻滞，最终发生心脏室颤和停搏。由于神经肌肉兴奋性降低患儿可出现精神萎靡、嗜睡，肢体肌肉无力，腱反射减弱或消失，严重者呈弛缓性瘫痪；但颅神经支配的肌肉和呼吸肌一般不受累。由于乙酰胆碱释放可引起恶心、呕吐、腹痛等。

3. 治疗 主要有两个目的，一是防止发生致死性的心律紊乱，二是从体内排除钾。首先要积极治疗原发病，停用含钾药物和食物，供应足量的热量以防止内源性蛋白质分解释放钾。当血清钾达6～6.5mmol/L、心电图正常者可以给予阳离子交换树脂保留灌肠或排钾利尿剂等。血清钾 > 6.5 mmol/L或有心电图异常者需迅速采取以下措施：①拮抗高钾对心脏的毒性作用：钙剂能够稳定心肌细胞膜、防止心律失常。可使用10%葡萄糖酸钙0.5ml/kg，加等量葡萄糖液缓慢静注，起效后改用10%葡萄糖酸钙10～20ml加入10%葡萄糖100～200ml静脉滴注；②促使钾向细胞内转移：碱化细胞外液，用5%碳酸氢钠3～5ml/kg（一般不超过100ml）快速静滴；应用葡萄糖加胰岛素静滴：葡萄糖0.5～1.0g/kg，每3g葡萄糖加1单位胰岛素。使用支气管扩张药舒喘灵（沙丁胺醇）吸入可通过刺激β_1-受体使钾转移到细胞内。后者明显的优点为不需要静脉输液通路；③加速排钾：呋噻米、阳离子交换树脂、腹腔或血液透析。

【酸碱平衡紊乱】 正常血液的pH值维持在7.35～7.45。pH < 7.30 为酸中毒，pH > 7.45为碱中毒。发生酸碱平衡紊乱（acid-base imbalance）时，如果机体通过缓冲系统的代偿，使血液的pH仍保持在正常范围时则称为代偿性酸中毒或碱中毒。人体调节pH值在较稳定的水平取决于两个机制：①理化或缓冲机制；②生理机制：主要为肾脏和肺直接作用于缓冲机制。血液及其他体液的缓冲系统主要包括两个方面：碳酸、碳酸氢盐系统和非碳酸氢盐系统。

（一）代谢性酸中毒（metabolic acidosis） 最常见。根据阴离子间隙（anion gap，AG）值将其分为正常AG型（AG值8～16mmol/L）和高AG型（AG值 > 16mmol/L）两型。正常AG型代谢性酸中毒主要是失碱引起，见于：①碱性物质从消化道或肾脏丢失。如腹泻，肾小管酸中毒，小肠、胰、胆管引流，应用碳酸酐酶抑制剂（乙酰唑胺）或醛固酮拮抗剂等；②摄入酸性物质过多，如氯化钙，氯化镁等；③静脉输入过多的不含 HCO_3^- 的含钠液；④酸性代谢产物堆积，如进食不足、组织缺氧、休克等情况。高AG型主要是产酸过多所致，如糖尿病酮症酸中毒，饥饿性酮症和水杨酸中毒等。

1. 临床表现 根据血液HCO_3^-的测定结果，临床将酸中毒分为轻（18～13mmol/L）、中（13～9mmol/L）、重（< 9mmol/L）三度。轻度酸中毒症状不明显，主要靠病史和血气分析作出诊断。典型酸中毒表现为精神萎靡或烦躁不安、呼吸深快、有时可有面红或唇红、腹痛、呕吐、昏睡、昏迷。酸中毒时细胞通过H^+-K^+交换使细胞外液K^+增高，可导致心律失常和心力衰竭。酸中毒时血浆游离钙增高，在酸中毒纠正后下降，可使原有低钙血症的患儿发生手足搐搦。新生儿和小婴儿的呼吸代偿功能较差，酸中毒时其呼吸改变可不典型，往往仅有精神萎靡、拒食和面色苍白等。由于休克、灌注不足或缺氧等原因导致的代谢性酸中毒时，可表现为面色灰白、口唇发绀。

2. 治疗 积极治疗缺氧、组织低灌注、腹泻等原发病。正常AG型代谢性酸中毒处理原则为减少HCO_3^-的损失和补充碱剂增加碱储备、中和H^+；高AG型原则为改善微循环和机体缺氧状况。轻度酸中毒经病因治疗后通过机体代偿可自行恢复，不需碱剂治疗；一般主张pH < 7.3时可静脉补给碱性液体，常首选碳酸氢钠。在无条件测定血气或测定结果尚未出来以前，可暂按提高血浆HCO_3^- 5mmol/L计算（1.4% $NaHCO_3$或1.87% 乳酸钠3ml/kg可提高 HCO_3^-约1mmol/L），必要时2～4小时后可重复；有血气测定结果时可按照公式计算，碱剂需要量（mmol数）= 剩余碱| − BE | × 0.3 × 体重（kg)。因为5%碳酸氢钠1ml=0.6mmol，故所需5%碳酸氢钠（ml）=| − BE | × 0.5 × 体重（kg），一般首次给予计算量的1/2，根据治疗后情况及复查血气决定是否继续用药。重度酸中毒伴重度脱水时，可用1.4% $NaHCO_3$每次20ml/kg（总量不超过300ml），起到既纠酸又扩容的作用。在通气功能障碍时不宜用碳酸氢钠，用后可发生CO_2潴留反而使酸中毒加重。新生儿、缺氧、休克和肝功能不全不宜使用乳酸钠。在纠酸过程中由于钾离子进入细胞内液使血清钾降低、游离钙也减少，应注意补钾和补钙。

（二）代谢性碱中毒（metabolic alkalosis） 由于体内H^+丢失或HCO_3^-蓄积所致。主要见于①严重呕吐或胃液引流导致的氢和氯的丢失，如常见的先天性肥厚性幽门狭窄，先天性失氯性腹泻；②摄入或输入过多碳酸氢盐；③严重低钾血症，肾脏碳酸氢盐的重吸收增加，使用大剂量皮质激素、Bartter综合征（肾小球旁器增生症）、脱氧皮质酮分泌增多、使用大剂量青霉素、氨苄青霉素等含有肾脏不能回吸收的阴离子（使远端肾小管H^+、K^+排出及Na^+回吸收增多）、肾衰、使用呼吸机使高碳酸血症迅速解除等。

1. 临床表现　典型表现为呼吸慢而浅、头痛、烦躁、手足麻木、低钾血症，血清中游离钙降低而导致手足搐搦。

2. 治疗　去除病因，停用碱性药物，纠正水电解质平衡失调。轻症给予0.9%氯化钠液静脉滴注补充部分阴离子（氯离子）即可。严重者（$pH > 7.6$；$HCO_3^- > 40mmol/L$；$Cl^- < 85mmol/L$）可给予氯化铵治疗，肝、肾功能不全和合并有呼吸性酸中毒时禁用。对高碳酸血症迅速解除所引起的代谢性碱中毒，首先应调节呼吸机参数，使$PaCO_2$回升到患者原来耐受水平，以后再逐渐降低。

（三）呼吸性酸中毒（respiratory acidosis） 由于通气障碍导致体内CO_2潴留和H_2CO_3增高所致。见于：①呼吸道阻塞：如喉头痉挛或水肿、支气管哮喘、呼吸道异物、分泌物堵塞、羊水或胎粪吸入等；②肺和胸腔疾患：如严重肺炎、呼吸窘迫综合征、肺不张、肺水肿、气胸、大量胸腔积液等；③呼吸中枢抑制：脑炎、脑膜炎、脑外伤、安眠药和麻醉药过量等；④呼吸肌麻痹或痉挛：感染性多发性神经根炎、脊髓灰质炎、严重低血钾、破伤风等；⑤呼吸机使用不当所致CO_2潴留。

1. 临床表现　除原发病表现外，常伴有低氧血症及呼吸困难，高碳酸血症可引起血管扩张，颅内血流增加，致头痛及颅内压增高，严重时可出现中枢抑制。

2. 治疗　积极治疗原发病，改善通气和换气功能，排除呼吸道阻塞。重症患儿应行气管插管或气管切开、人工辅助呼吸，低流量氧气吸入。镇静剂可抑制呼吸，一般禁用。

（四）呼吸性碱中毒（respiratory alkalosis） 由于通气过度使血液CO_2过度减少、血H_2CO_3降低所致。见于：①神经系统疾病　脑膜炎、脑肿瘤或外伤；②低氧　严重贫血、肺炎、肺水肿、高山病等；③过度通气　紧张、长时间剧烈啼哭、高热伴呼吸增快、心理疾病，机械通气使用不当导致的CO_2排出过多；④水杨酸中毒（早期）；⑤CO中毒。

1. 临床表现　突出症状为呼吸深快，其他症状与代谢性碱中毒相似。

2. 治疗　主要是病因治疗，呼吸改善后，碱中毒可逐渐恢复。纠正电解质紊乱，有手足搐搦症者给予钙剂。

（五）呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒 是混合型酸中毒（mixed acidosis）中较常见者，由于换气功能障碍时CO_2潴留，同时伴有缺氧、进食不足、脱水和休克等情况下导致。此时既有HCO_3^-降低，又有CO_2潴留，血pH值明显下降。应积极治疗原发病，在处理代谢性酸中毒的同时要保持呼吸道通畅，必要时需使用呼吸机加速潴留CO_2的排出。

三、液体疗法时常用的溶液

溶液张力（tonicity）一般是指溶液中电解质所产生的渗透压，与血浆渗透压相等时即为等张（isotonicity），低于血浆渗透压为低张（hypotonicity），高于血浆渗透压为高张（hypertonicity）。葡萄糖液虽也有渗透压，但输入体内后葡萄糖逐渐被氧化成水（约每小时1g/kg）及CO_2或转化为糖原贮存，液体的渗透压也随之消失，因此在液体疗法时视各种浓度的葡萄糖液为无张力溶液。

（一）非电解质溶液 常用5%和10%葡萄糖溶液。前者为等渗溶液，后者为高渗溶液，仅用于补充水分和部分热量，不能起到维持血浆渗透压的作用。

（二）电解质溶液 用于补充体液容量，纠正体液渗透压、酸碱和电解质失衡。

1. 0.9%氯化钠溶液（生理盐水）和复方氯化钠溶液（Ringer溶液，含少量K^+和Ca^{2+}）均为等张溶液。生理盐水含Na^+及Cl^-各为154mmol/L，Na^+含量与血浆相仿，但Cl^-含量比血浆含量

（103mmol/L）高1/3，大量输入可使血氯增高，血浆HCO_3^-被稀释，发生高氯性及稀释性酸中毒，尤其在肾功能不佳时。

2. 3%氯化钠 用于纠正低钠血症，每ml含Na^+0.5mmol。

3. 碱性溶液 用于纠正酸中毒。①碳酸氢钠 制剂为5% 高张液（1ml = 0.6mmol），1.4 %溶液为等张液（5% 碳酸氢钠稀释3.57倍为1.4%的等张液）。可直接增加缓冲碱，故可迅速纠正酸中毒，但有呼吸衰竭和CO_2潴留者慎用；②乳酸钠 制剂为 11.2%溶液。1.87%溶液为等张液（11.2%的乳酸钠稀释6倍为1.87%的等张液）。需在有氧条件下经肝脏代谢生成HCO_3^-后才具有纠酸作用，奏效较缓慢，在休克、缺氧、肝功能不全、新生儿期或乳酸潴留性酸中毒时不宜使用。

4. 氯化钾 制剂为10%溶液。不可静脉直接推注，警惕高浓度钾对心肌的抑制作用而发生猝死。一般用0.2%的浓度（含钾27mmol/L）静脉滴注，最高浓度不超过0.3%（含钾40mmol/L）。

5. 氯化铵 制剂为0.9%等张液（1mmol NH_4Cl = 53.5mg）。NH_4^+在肝内与CO_2结合成尿素，释出H^+及Cl^-，使pH值下降。用于纠正低氯性碱中毒。心、肺、肝、肾功能障碍者禁用。

（三）混合溶液 为适用于不同情况的补液需要，常把各种不同渗透压的溶液按不同比例配制混合溶液应用。常用溶液成分见表5-7，混合液的简单配制见表5-8。

（四）口服补液盐（oral rehydration salts，ORS） 世界卫生组织（WHO）和UNICFF在1971年推荐所有具有脱水症状的急性腹泻患者均可用口服补液盐预防和治疗，ORS具有纠正脱水、酸中毒及补钾的作用。其作用是基于小肠的Na^+-葡萄糖偶联转运吸收机制，即小肠上皮细胞刷状缘的膜上存在Na^+-葡萄糖的共同载体，当Na^+和葡萄糖同时与位点结合时开始转运，使钠和水的吸收增加。当时的ORS（standard ORS）配方见表5-9。该ORS液的总渗透压310mmol/L，电解质渗透压220mmol/L。由于其口味欠佳患儿难以接受，以后的配方改用枸盐酸盐2.9g代替碳酸氢钠2.5g改善了其口味。

表5-7 常用溶液成分

溶液	每100ml含溶质或液量	阳离子（mmol/L）		阴离子（mmol/L）		Na：Cl	渗透压或相对于血浆的张力
		Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-/乳酸根		
血浆		142	5	103	24	3：2	300mOsm/L
① 0.9%氯化钠	0.9g	154		154		1：1	等张
② 5%或10%葡萄糖	5g或10g						
③ 5%碳酸氢钠	5g	595			595		3.6张
④ 1.4%碳酸氢钠	1.4g	167			167		等张
⑤ 11.2%乳酸钠	11.2g	1000			1000		6张
⑥ 1.87%乳酸钠	1.87g	167			167		等张
⑦ 10%氯化钾	10g		1342	1342			8.9张
⑧ 0.9%氯化铵	0.9g	NH_4^+167		167			等张
1：1含钠液	①50，②50	77		77		1：1	1/2张
1：2含钠液	①35，②65	54		54		1：1	1/3张
1：4含钠液	①20，②80	30		30		1：1	1/5张
2：1含钠液	①65，④/⑥35	158		100	58	3：2	等张
2：3：1含钠液	①33，②50，④/⑥17	79		51	28	3：2	1/2张
4：3：2含钠液	①45，②33，④/⑥22	106		69	37	3：2	2/3张

表5-8　几种混合液的简便配制

溶液种类	张力	加入溶液（ml）		
		5%或10%葡萄糖	10%氯化钠	5%碳酸氢钠（11.2%乳酸钠）
2∶1含钠液	等张	加至500（或用蒸馏水）	30	47（30）
1∶1含钠液	1/2张	加至500	20	–
1∶2含钠液	1/3张	加至500	15	–
1∶4含钠液	1/5张	加至500	10	–
2∶3∶1含钠液	1/2张	加至500	15	24（15）
4∶3∶2含钠液	2/3张	加至500	20	33（20）

注：为了配制简便，加入的各液量均为整数，配成的溶液是近似的浓度

表5-9　口服补液盐配方及成分

成分	含量（g）	电解质浓度（mmol/L）				
		Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	
氯化钠	3.5	60		60		
碳酸氢钠	2.5	30			30	
氯化钾	1.5		20	20		
葡萄糖	20.0					
合计		90	20	80	30	220

注：加温开水至1000 ml。其中电解质渗透压为220mmol/L，相当于2/3张液

但标准ORS是基于分泌性腹泻等肠道丢失电解质较多的特点制定的，其中钠的渗透压偏高(90mmol/L)，可引起口渴、水肿等不良反应，且高渗物质有可能损伤肠黏膜，使屏障功能损伤，鉴于大部分婴幼儿腹泻为等渗性脱水，WHO在2002年推荐使用新ORS（reduced- osmolarity ORS，“低渗”ORS）配方取代以前的ORS配方。低渗ORS通过减少氯化钠及葡萄糖浓度而降低渗透压，其他组分保持不变。新ORS的配方和组成见表5-10。

表5-10　新ORS配方和组成

配方	g/L	组成	mmol/L
氯化钠	2.6	钠	75
葡萄糖	13.5	氯	65
氯化钾	1.5	葡萄糖	75
枸橼酸钠	2.9	钾	20
		枸橼酸根	10
		总渗透压	245mOsm/L
		电解质渗透压	170mOsm/L

四、液体疗法

液体疗法是通过补充液体及电解质来纠正体液容量及成分的紊乱，以保持机体正常生理功能的一种治疗方法。在制订液体疗法的方案时要充分考虑到机体的自身代偿能力。一般情况下，肾脏、肺、心血管及内分泌系统对体内液体平衡有较强的调节作用，只要输入的液体基本适合病情需要，机体就能充分调节，恢复体液的正常平衡。但如上述器官存在功能不全，则应较严格的选用液体成分、补液量及速度。并在液体疗法的实施过程中要密切观察病情变化，根据病情及时调整治疗方案。在制订液体疗法方案时宜简单化、个体化，不宜过于繁杂。补充液体的方法包括口服补液法和静脉补液法两种。液体疗法包括补充累积损失量、继续损失量和生理需要量三部分。

（一）累积损失量　即补充自发病以来累积损失的液体量，根据脱水程度而定。轻度脱水补充量约为30～50ml/kg，中度50～100ml/kg，重度100～150ml/kg。

（二）继续丢失量　是指治疗过程中因呕吐、腹泻、胃肠引流等液体的继续丢失。补充原则为“丢多少、补多少”。具体丢失量因原发病而异，各种体液的丢失性质见表5-11。

表5-11 各种损失液成分表（mmol/L）

损失液体	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	蛋白质（g/dl）
胃液	20～80	5～20	100～150	0	–
胰液	120～140	5～15	90～120	100	–
小肠液	100～140	5～15	90～130	?	–
胆汁	120～140	5～15	50～120	40	–
回肠造瘘液	45～135	5～15	20～115	25～30	–
腹泻液	10～90	10～80	10～110	50	–
汗液	10～30	3～10	10～25	–	–
烫伤	140	5	110	–	3～5

（三）生理需要量 包括显性（尿和大便）和不显性失水（通过皮肤和肺丢失），其中尿量占60%，不显性失水占35%，大便占5%。每日需水量可按能量消耗计算，即120～150ml/100 kcal。年龄越小需水量相对越多，故也可根据体重计算（表5-12）。生理需要量用1/4～1/5张含钠液补充。持续发热体温超过38℃者，每增高1℃使生理需要量增加10%～15%。呼吸急促和气管切开患儿经肺的不显性失水量增加。

表5-12 按照体重计算生理需要量

体重（kg）	每日需要液体量
～10kg	100ml/kg
11～20kg	1000ml+（体重－10kg）×50ml/kg
＞20kg	1500ml+（体重－20kg）×20ml/kg

注：正常生理需要量每日不超过2400ml

【口服补液法】 适用于中度以下脱水、呕吐不严重的患儿。有明显休克、心肾功能不全或其他严重并发症者及新生儿不宜口服补液。补给累积损失量轻度脱水50～80ml/kg，中度脱水80～100ml/kg。也可用于重度脱水的扩容后的补液，按100～120ml/kg补给。频频喂给（每5～10分钟喂1次，每次10～20ml），所需液量要求在8～12小时内服完。继续损失量根据实际损失补给。在口服补液过程中要随时注意观察病情变化，如病情加重，则随时改用静脉补液。

【静脉补液】 适用于严重呕吐、腹泻，伴中、重度脱水的患儿。主要用以快速纠正水电解质平衡紊乱。输用溶液的成分、量和滴注持续时间必须根据不同的脱水程度和性质决定，同时要注意个体化，结合年龄、营养状况、自身调节功能而灵活掌握。各种原因引起的脱水情况不尽相同，应当根据具体情况加以调整补液方案。现以儿童腹泻为例制订第1天液体疗法如下。

（一）定输液总量（定量） 包括上述补充累积损失量、继续损失量和生理需要量三部分，故第1天补液总量轻度脱水为90～120ml/kg，中度脱水为120～150ml/kg，重度脱水为150～180ml/kg。先按1/2至2/3量给予，余量视病情决定取舍。营养不良儿童（在估计脱水程度时易偏高）、肺炎、心肾功能损伤者、学龄期儿童（其体液组成已接近成人），补液总量应酌减1/4～1/3。

（二）定输液种类（定性） 原则为先浓后淡。低渗性脱水补给2/3张液，等渗性脱水补给1/2张液，高渗性脱水补给1/3～1/5张液。若临床上判断脱水性质有困难时，可按等渗脱水补给。脱水一旦纠正，电解质正常后不必将原计划张力的液体全部输完，应当及时修正补液方案，改为1/4～1/5张液。

（三）定输液速度（定速） 原则为先快后慢。补液总量的1/2应在最初8～12小时内补完，输入速度约为每小时8～12ml/kg。有休克时先行扩容，用2：1等张含钠液或1.4%碳酸氢钠，10～20ml/kg（总量不超过300ml）于30～60分钟内静脉注入，以迅速改善有效循环血量和肾功能，如果以呕吐为主，或是感染性休克为主，亦可直接用等渗的生理盐水快速扩容。扩容所用的液体和电解质包括在最初8～12小时的补液内。余下液体于12～16小时内补完，约每小时5ml/kg。对低渗性脱水的纠正速度可稍快，出现明显水中毒症状如惊厥等时，需用3%氯化钠液滴注，12ml/kg可提高

血清钠10mmol/L，以纠正血清钠至125mmol/L为宜。高渗性脱水时补液速度要放慢，总量宜在24小时内均匀输入，纠正高钠以每日降低血清钠10mmol/L为宜。因处于高渗状态的神经细胞内的钠离子不能很快排出，如低渗液体输入过快，水分易进入细胞引起脑水肿，使病情突然恶化。

（四）纠正酸中毒　当脱水纠正后，组织灌流得以改善，堆积的乳酸进入血中，易产生和加重酸中毒。因此，补液后更应注意酸中毒的纠正。具体方法见上述代谢性酸中毒治疗内容。

（五）补钾　原则为有尿补钾，详见低钾血症的治疗。

第二天及以后的补液：经第一天补液后，脱水和电解质紊乱已基本纠正，第二天及以后主要是补充继续损失量（防止发生新的累积损失）和生理需要量，继续补钾，供给热量。一般可改为口服补液。若腹泻仍频繁或口服量不足者，仍需静脉补液。补液量需根据吐泻和进食情况估算，并供给足够的生理需要量，用1/3～1/5张含钠液补充。继续损失量是按“丢多少补多少”“随时丢随时补”的原则，用1/3～1/2张含钠溶液补充。将这两部分相加于12～24小时内均匀静滴。仍要注意继续补钾和纠正酸中毒的问题。

（孙　梅）

第六章 营养及营养障碍疾病

第一节 营 养 基 础

一、营养素

食物中经过消化、吸收和代谢能够维持生命活动的物质称为营养素。营养素分为八大类：能量、蛋白质、脂类、碳水化合物、矿物质、维生素、水和膳食纤维，其中蛋白质、脂类和碳水化合物等在体内含量大于总体重的0.01%，称为宏量营养素（macronutrient）；维生素和绝大部分矿物质在体内含量小于总体重的0.01%（常以毫克或微克计），称为微量营养素（micronutrient）。任何一种营养素过多或不足均可引起营养过剩或营养不良，对人体健康产生不良影响。碳水化合物、脂肪和蛋白质经过氧化分解释放出一定的能量，供给人体需要，又称三大生能营养素。

二、膳食营养素参考摄入量（dietary reference intakes，DRIs）

包括4项营养水平指标：估计平均需要量（estimated average requirements，EAR）、推荐摄入量（recommended nutrient intakes，RNI）、适宜摄入量（adequate intakes，AI）和可耐受最高摄入量（tolerable upper intake level，UL）。我国现行的DRI_S是中国营养学会2000年修订，其中RNI可以满足某一特定性别、年龄及生理状况群体中绝大多数（97%～98%）人体的需要。EAR是某一特定性别、年龄及生理状况群体中对某营养素需要量的平均值，摄入量达到EAR水平时可以满足群体中50%个体对该营养素的需要；对个体可以满足自身50%需要，缺乏的可能性为50%。AI是通过观察或实验获得的健康人群某种营养素的摄入量，在不能确定RNI时使用，但其准确性远不如RNI；UL是指平均每日可摄入某营养素的最高量。当摄入量超过UL时，发生毒副作用的危险性增加。如资料充分每种营养素可制订一套DRIs。如果个体摄入量呈常态分布，一个人群的RNI=EAR + 2SD。多数营养素都有一个UL。不同年龄的各种营养素DRIs见表6-1。

表6-1 婴幼儿各种营养素推荐摄入量（DRIs）

营养	0～6月（6kg）	7～12月（9kg）	1～3岁（13kg）	4～8岁（22kg）	9～13岁	14～18岁
能量*（kcal（KJ）/24h）	550（2310）	720（3013）	1074（4494）	－1800	男2500 女2200	男3000 女2200
脂肪（24h）	31（AI）	30（AI）	—	—		
亚油酸（g/24h）	4.4（AI）	4.6（AI）	7（AI）	10（AI）		
亚麻酸（g/24h）	0.5（AI）	0.5（AI）	0.7（AI）	0.9（AI）		
碳水化合物（g/24h）	60（EAR）	95（EAR）	130（RDA）	130（RDA）		
蛋白（g/24h）*	9.3（EAR）	11（RDA）	—	21（RDA）		
电解质和矿物质						
钙（mg/24h）	210（AI）	270（AI）	500（AI）	800（AI）	1300	1300

续表

营养	0～6月（6kg）	7～12月（9kg）	1～3岁（13kg）	4～8岁（22kg）	9～13岁	14～18岁
磷（mg/24h）	100（AI）	275（AI）	460*	500*	1250	1250
镁（mg/24h）	30（AI）	75（AI）	80*	130*	240	410
钠（mg/24h）*	120	200	225	300		
氯（mg/24h）*	180	300	350	500		
钾（mg/24h）*	500	700	1000（1岁）	1400		
铁（mg/24h）	0.27（AI）	11*	7*	10*		
锌（mg/24h）	2（AI）	3*	3*	5*		
铜（μg/24h）	200（AI）	220（AI）	340*	440*		
碘（μg/24h）	110（AI）	130（AI）	340*	440*		
硒（μg/24h）	15（AI）	20（AI）	20*	30*		
锰（mg/24h）	0.003（AI）	0.6（AI）	102（AI）	1.5（AI）		
氟（mg/24h）	0.01（AI）	0.5（AI）	0.7（AI）	1.0（AI）	2	3
铬（μg/24h）	0.2（AI）	5.5（AI）	11（AI）	15（AI）		
钼（μg/24h）	2（AI）	3（AI）	17	22		
维生素						
VitA（μg/24h）	400（AI）	500（AI）	300*	400*		
VitD（μg/24h）	5（AI）	5（AI）	5（AI）	5*	5	5
VitE（mg α -/24h）	4（AI）	6（AI）	6*	7*		
VitK（μg/24h）	2.0（AI）	2.5（AI）	30（AI）	55*		
VitC（mg/24h）	40（AI）	50（AI）	15*	25*		
VitB1（mg/24h）	0.2（AI）	0.3（AI）	0.5*	0.6*	0.9	1.2
核黄素（mg/24h）	0.3（AI）	0.4（AI）	0.5*	0.6*	0.9	1.3
烟酸（mg NE/24h）	2（AI）	4（AI）	6*	8*	12	16
VitB6（μg/24h）	0.1（AI）	0.3（AI）	0.5*	0.6*	1.0	1.3
叶酸（μg）	65（AI）	80（AI）	150*	200*	300	400
Vit B12（μg/24h）	0.4（AI）	0.5（AI）	0.9*	1.2*	1.8	2.4
生物素（μg/24h）	5（AI）	6（AI）	8（AI）	12（AI）	20	25
泛酸（mg/24h）	1.7（AI）	1.8（AI）	2（AI）	3（AI）	4	5
VitB（mg/24h）	125（AI）	150（AI）	200（AI）	250（AI）	375	550

注：推荐的每日膳食营养供应量（recommended dietary allowances，RDAs）

三、儿童营养特点

婴儿从出生一直到青春发育期，经历了器官功能及体格快速生长发育的急剧变化，决定了其独特的营养需要以适应更高的代谢和营养素更新率这一相对高的营养需要模式。

（一）能量　能量单位是千卡（kcal）或千焦耳（kJ），1kcal = 4.184kJ，或1kJ = 0.239kcal。能量由三大生能营养素供给，碳水化合物、蛋白质和脂肪在体内的实际产能量分别为：16.8kJ（4kcal）/g、16.8kJ（4kcal）/g和37.8kJ（9kcal）/g。

儿童对能量的需要包括基础代谢率（basal metabolism rate，BMR）、食物热力作用（thermic effect of food，TEF）、活动消耗（physical activity）、生长所需（growth）和排泄消耗（excreta）5个方面。

1. 基础代谢率（BMR）　婴幼儿基础代谢率较成年人高。婴儿基础代谢率的能量需要约占总能量的60%，每日平均约需230kJ（55kcal）/kg，以后随年龄增长、体表面积增加而逐渐减少，7岁

时每日约需184kJ（44kcal）/kg；12岁时每日约需126kJ（30kcal）/kg，与成人相仿。不同器官在基础代谢中所占的比例也随年龄增加而有所不同，如婴幼儿期脑代谢占总基础代谢的1/3，到成人期则减少到1/4；而肌肉消耗的能量在婴儿期仅占8%，成人期则占30%。

2. 食物的热力作用（TEF） 人体摄取食物而引起机体能量代谢的额外增多，称食物的热力作用。它包括两个不同部分：摄食后的即刻影响是胃肠道消化、吸收、胃肠蠕动增强等活动所致；其后是食物代谢过程中如氨基酸的脱氨以及转化成高能磷酸键时所消耗的热。TEF与食物成分有关：其中蛋白质的TEF最大，可使代谢增加30%，而脂肪和碳水化合物有“节能”作用，分别增加代谢4%和6%。婴儿时期食物中蛋白质含量较高，此项能量约占总能量的7%～8%，采用混合膳食的年长儿则约占5%。

3. 活动消耗（physical activity） 用于肌肉活动所需的能量相差极大。不同年龄组的小儿、同一年龄组中不同的个体、同一个体在不同的时间内所消耗的能量均差异很大。好哭多动的婴幼儿比年龄相仿的安静孩子所需能量可高3～4倍。一般婴儿约需63～84kJ（15～20kcal）/kg，到12～13岁时约需126kJ（30kcal）/kg。

4. 生长所需（growth） 这部分能量为小儿所特需，其需要量与小儿的生长速度成正比。体内每克新的组织增加约需18.4～23.8kJ（4.4～5.7kcal）的能量。婴儿生长最快，此项所需约占总能量的25%～30%。初生数月以内的婴儿每日需要能量可高达167～209kJ（40～50kcal）/kg，1岁时约需63kJ（15kcal）/kg，以后渐减，约为20kJ（5kcal）/kg。1岁后此项所需约占总能量的15%～16%，至青春期又增高。

5. 排泄消耗（excreta） 未经消化吸收的食物排泄至体外所损失的能量通常占总能量10%以内，当腹泻或消化功能紊乱时可成倍增加。

上述5项能量的总和即是能量需要的总量。不同年龄各项能量消耗见图6-1。应强调的是，能量需要存在明显个体差异，疾病状态下能量需要应根据具体病情调整。一般新生儿生后第1周每日所需总能量约为250kJ（60kcal）/kg，第2、3周约为418kJ（100kcal）/kg，婴儿为460kJ（110kcal）/kg，以后每增加3岁减去42kJ（10kcal）/kg，15岁时为250kJ（60kcal）/kg。为满足儿童生长发育所需，首先应保证能量供给。人体能量代谢的最佳状态是达到能量消耗与摄入的平衡。如持续能量摄入不足，机体则会动用自身的能量储备甚至消耗组织以满足生命活动能量的需要；反之如能量摄入过剩，则多余部分便以脂肪形式储存起来（机体的能量储备），造成异常的脂肪堆积，可能会导致成年期慢性疾病和代谢综合征。

（二）蛋白质 蛋白质是构成人体细胞和组织的基本成分，也是维持人体一切生理功能的物质基础。其次要功能是供能，所提供的能量占总能量的8%～15%。小儿处于生长发育阶段，对蛋白质的质和量需要相对更高。按体重计算新生儿蛋白质需要量和用于生长的蛋白质比例最高，以后随着年龄增长、生长速度下降逐渐减少。婴幼儿每公斤体重对必需氨基酸的需要量及种类也多于成人。除八种必需氨基酸外，组氨酸为小儿生长发育期间的必需氨基酸，精氨酸、胱氨酸、酪氨酸和牛磺酸为早产儿所必需，上述5种氨基酸又称半必需氨基酸或条件必需氨基酸。蛋白质的质量取决于必需氨基酸的种类和比例，食物中蛋白质所含必需氨基酸比值愈接近人体必需氨基酸比值，该食物蛋白质的生物学价值就愈高，才能为机体所充分利用。通常动物性蛋白质均

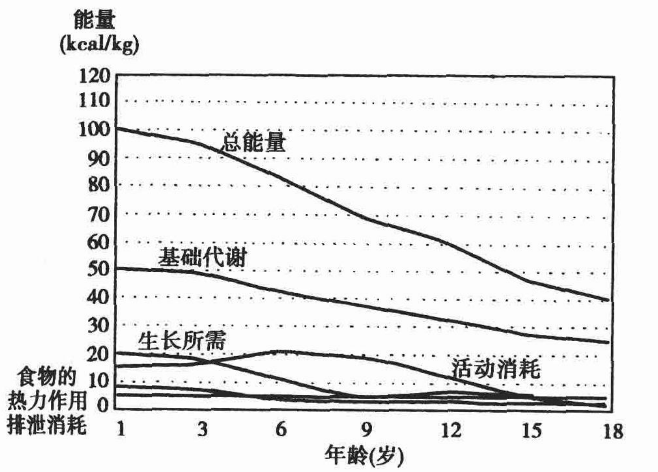


图6-1 能量消耗随年龄变化曲线

为优质蛋白质，植物性食物中仅大豆蛋白质富含赖氨酸，故质量较高。将各种食物混合食用，其蛋白质中必需氨基酸的种类和数量可以互相补充，提高食物的生物价值，这就是蛋白质的互补作用。婴儿蛋白质的RNI为1.5～3 g/（kg·d），其中必需氨基酸应占43%，儿童应占36%。人乳蛋白质生物学价值高，吸收率高达90%，因此哺人乳的婴儿只需2g/（kg·d）；牛乳蛋白质生物学价值略差，故牛乳喂养者需3.5g/（kg·d）；植物蛋白质的利用率更低，全靠植物蛋白质供给营养的婴儿需4.0g/（kg·d）。1岁以后蛋白质需要量逐渐减少，直到成人的1.1g/（kg·d）。

（三）脂类　脂类是脂肪和类脂的总称，后者包括磷脂、鞘脂类和类固醇，是机体能量的重要来源和主要储存形式。人体不能自身合成、必须由食物供给的脂肪酸称为必需脂肪酸，如n-6系的亚油酸（linoleic acid；18：2n-6）和n-3系的亚麻酸（linolenic acid；18：3n-3）。n-6系亚油酸在体内经过减饱和以及链延长可衍生多种n-6不饱和脂肪酸，如花生四烯酸，也可转变成亚麻酸，故亚油酸是最重要的必需脂肪酸。n-3系亚麻酸也可衍生多种n-3不饱和脂肪酸，如二十碳五烯酸（EPA，$C_{20:5}$）和二十二碳六烯酸（DHA，$C_{22:6}$）。花生四烯酸和DHA对于婴儿大脑和视网膜发育起重要作用，如缺乏可导致小儿大脑和视觉功能受损。花生四烯酸也是高生物活性产物前列腺素、血栓素和前列环素的前体，几乎参与了机体所有细胞代谢活动。食物中必需脂肪酸缺乏，会影响人体的正常功能，表现为皮肤角化、伤口愈合不良、生长停滞、生殖能力减退、心肌收缩力降低、免疫功能下降和血小板凝集障碍等。

食物中亚油酸主要来源于玉米油、葵花籽油、大豆油等植物油，以及核桃、花生等硬果类；亚麻酸主要存在绿叶蔬菜、鱼类脂肪及硬果类。

婴儿每日需要脂肪约4g/kg，脂肪所提供的能量占总能量的35%～45%。随着年龄增长，脂肪占总能量比例下降，年长儿为25%～30%，每日约需2.5～3g/kg。必需脂肪酸提供的能量至少不应低于总能量的1%（约110mg/418kJ（100kcal）），最适为总能量的4%～5%。

（四）碳水化合物　碳水化合物是人体最主要供能营养素，还可与脂肪酸或蛋白质结合成糖脂、糖蛋白和蛋白多糖，参与细胞的多种生理活动，是构成机体重要物质的组成成分。碳水化合物主要以糖原储存在肝脏和肌肉中，但不超过体重的1%。当碳水化合物供给不足时，可引起低血糖，并且机体将分解脂肪或蛋白质以满足能量需要，以致酮体产生过量而致酮中毒。2岁以上儿童膳食中，碳水化合物提供的能量应占总能量的55%～65%。

（五）维生素　维生素是维持机体正常代谢和生理功能所必需的一大类有机化合物的总称。其不产生能量，人体需要量甚微，除维生素D外，体内不能合成或合成量不足，故必须由食物供给。维生素种类很多，化学性质与生理功能各异。根据其溶解性可分为脂溶性和水溶性两大类。

1. 脂溶性维生素　包括维生素A、D、E、K。其共同特点为：主要改变复合分子及细胞膜的结构，为高度分化组织的发育所必需；分子特异性不高，均有前体；易溶于脂肪，大部分贮存在脂肪组织（尤其是定脂）中，不需每天供给；通过胆汁缓慢排出，因此摄入不足症状出现较迟，而过量可致中毒。各种脂溶性维生素的作用、代谢、来源、缺乏和过多的影响见表6-2。

2. 水溶性维生素　包括维生素B族（B_1、B_2、B_6、B_{12}、PP、叶酸）和维生素C。其共同特点为：主要参与辅酶的形成，有高度的分子特异性，无前体，除碳、氢、氧外，还常含有氮、硫、钴等元素；易排出体外，在体内仅有少量储存，故不易中毒，但需每日供给，缺乏后症状出现较早。各种水溶性维生素的作用、代谢、来源、缺乏和过多的影响见表6-3。

（六）矿物质　人体中含有许多种不同的矿物质，其中有21种已被证明为人类生命所必需，如宏量元素钙、磷、钠、钾、氯、镁与硫等，其中钙、磷、镁含量占人体矿物质总量的98%。已确认为人体所必需的微量元素共有14种，即铁、铜、锌、碘、锰、钴、铬、钼、镍、硅、锡、钒、氟和硒。矿物质共同特点为：①不能在体内生成，必须由外界环境供给；②体内新陈代谢过程中不会消失，必须通过各种途径（如皮肤、黏膜、粪、尿等）排出体外；③不提供能量，但为构成机体组织及维持人体内环境以及一切正常生理功能所必需，如钙、磷、镁是骨骼和牙齿的

表6-2 各种脂溶性维生素的作用、代谢、来源、缺乏、过多的影响

维生素种类	代谢	作用	来源	缺乏	过多
维生素A:（视黄醇）	以视黄醇和维生素A原两种形式存在于食物中，维生素A原在小肠黏膜、肝细胞内转变成维生素A。二者皆储存在肝脏，血浆中维生素A与特异性转运蛋白（视黄醇结合蛋白）结合后被转运。耐热、酸、碱，易被氧化，维生素E可保护其在肠内不被氧化	1. 构成视觉细胞内的感光物质，即视网膜杆细胞中的视紫红质。2. 保护上皮组织结构的完整与健全，促进伤口愈合。3. 促进骨骼与牙齿发育。4. 是免疫刺激剂	肝、脂肪、乳汁、蛋黄、鱼肝油；维生素A原：黄红色素菜如胡萝卜、红薯、南瓜、番茄等	暗适应能力降低、夜盲，结膜炎，泪腺上皮不健全、干眼病、角膜软化、甚至穿孔、失明；皮肤和黏膜角化，骨骺和牙釉发育障碍，生长发育受阻，细胞免疫和体液免疫功能均下降，极易患消化道和呼吸道感染	对维生素A敏感性有个体差异，长期每日服维生素A50000U可致慢性中毒，表现为颅内高压症状和体征，转移性骨痛伴软组织肿胀（四肢长骨多见），颞、枕部颅骨骨膜下新骨形成，食欲减退，生长发育停滞，肝大，皮肤干燥、脱皮。一次摄入量 > 30万U可致急性中毒，表现颅高压症
维生素D	在肝脏经25-羟化酶系统催化，变成25-（OH）-D_3，再经肾脏1-羟化酶作用转变为有活性的1,25-（OH）$_2$-D_3，由肾脏以激素形式排出	促进小肠吸收钙、磷，调节钙磷代谢，促进骨骼和牙齿正常发育	肝、蛋、鱼肝油，人体皮肤内7-脱氢胆固醇经日光紫外线照射形成	佝偻病和婴儿手足搐搦症	个体差异较大，一般每日服20000～50000IU数周、或长期每日服2000IU可致中毒。表现为恶心、呕吐、顽固性便秘、头痛、多尿、夜尿、体重减轻、高钙血症、心、肾曲管、血管、气管皆可发生钙盐沉着，严重者可致肾功能衰竭
维生素E（生育酚）	吸收受脂肪消化的影响，储存在脂肪组织，但不储存在肝脏	是一种很强的抗氧化剂，如保护维生素A及A原、亚油酸在小肠不被氧化，防止红细胞膜的不饱和脂肪酸脂质过氧化，抗血管硬化，促进生育，合成或调节体内某些必需物质：如维生素C、核酸、辅酶Q等	植物油（豆油、茶籽油、芝麻油、玉米油）；坚果（核桃、瓜子）；菌藻类（木耳、发菜）；及蛋、乳、牛肝等	早产婴溶血、共济失调，周围神经病，眼肌瘫痪	未确定
维生素K	是一组作用相似的萘醌：叶绿醌（维生素K_1）；甲基萘醌（维生素K_2）；2-甲萘醌（维生素K_3），吸收需要胆汁盐和胰脂酶，由空肠吸收，储存在肝	催化凝血酶原前体转化或合成凝血酶原，凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ也依赖维生素K合成	肝、蛋、豆类、青菜；一部分维生素K由肠内细菌合成	正常人很少缺乏，新生儿或 < 3月婴儿易缺乏（母乳中含量低；肠道正常菌群未建立；胎盘转运量少，初生时储备量低），可致颅内、消化道等部位出血	叶绿醌和膳食中甲基萘醌未发现中毒，甲基萘醌可引起早产儿高胆红素血症

表6-3 各种水溶性维生素的作用、代谢、来源、缺乏和过多的影响

维生素种类	代谢	作用	来源	缺乏	过多
维生素B_1	在小肠易被吸收，在细胞内尤其在肝细胞内与磷酸盐合成焦磷酸（辅羧酶）；体内储存有限，过多则由肾脏排出	参与糖代谢过程中α-酮酸（如丙酮酸、α-酮戊二酸）的氧化脱羧及磷酸戊糖旁路的酮基转移作用，维持神经、心肌活动功能，调节胃肠蠕动，促进生长发育	米糠、麦麸、豆类、硬壳果、动物心、肝及瘦肉、蛋类，肠内细菌和酵母可合成部分	组织中丙酮酸堆积抑制胆碱乙酰化酶，并激活胆碱酯酶，使乙酰胆碱减少而影响神经传导。表现为消化不良、反应淡漠、多发性周围神经炎、心脏肥大、扩张，充血性心力衰竭、水肿，惊厥、喑哑	无害
维生素B_2（核黄素）	在小肠吸收，摄入大量时尿中排泄增高。胃酸缺乏、腹泻、呕吐影响其吸收，机体代谢增加时消耗量增大	为辅黄酶主要成分，参与体内氧化过程，维持皮肤、口腔和眼的健康，防止其病变	蛋黄、乳类、肝、瘦肉、鱼、绿色蔬菜、全麦和豆类	口角炎、唇炎、舌炎、脂溢性皮炎、角膜血管充血、溃疡，生长障碍。多与其他B族维生素缺乏同时出现	无害
维生素PP	在小肠吸收，储存在肝，过量由尿排出，体内在维生素B_6作用下由色氨酸合成	是辅酶Ⅰ及Ⅱ的组成成分，为体内氧化过程所必需；维持皮肤、黏膜和神经健康，防止癞皮病，促进消化系统功能	肉类、肝、花生、酵母，谷类，绿色蔬菜	皮炎，主要在身体裸露部位，腹泻、神经炎。血管扩张，肝脏异常	血管扩张、面红
维生素B_6三种形式：吡哆醇 吡哆醛 吡哆胺	在肠内吸收，经磷酸化后转变为辅酶	为转氨酶和氨基酸脱羧酶的辅酶，参与神经、氨基酸及脂肪代谢，促进血红蛋白合成	各种食物中，亦由肠内细菌合成	皮炎、口腔炎，唇裂，末梢神经炎，精神异常，低色素性贫血，婴儿可发生惊厥	尚不明
维生素B_{12}	与胃液中的内因子糖蛋白结合，在回肠远端吸收，储存在肝脏。吸收受内源因子控制（一种不耐热的黏蛋白，由胃壁细胞分泌）	参与核酸合成，促进四氢叶酸形成，促进细胞及细胞核成熟，对生血和神经组织代谢有重要作用	主要来源是动物食品，如肝、肾、肉、鱼、奶酪等	可影响体内所有细胞DNA合成障碍，营养性巨幼红细胞贫血，脊髓神经脱髓鞘等神经病变，高胱氨酸尿症	尚不明
叶酸	在小肠吸收，在维生素C还原型辅酶Ⅱ的参与下，转变成具有生理活动性的5、6、7、8-四氢叶酸。在肝脏储存，过量由尿及粪便排出	叶酸的活性形式四氢叶酸是体内转移“一碳基团”的辅酶，参与核苷酸合成，特别是胸腺嘧啶核苷酸合成，有生血作用	绿叶蔬菜、肝、肾、酵母较丰富，肉、鱼、乳类次之，羊乳含量甚少	巨幼红细胞贫血、舌炎、消化功能紊乱、免疫力下降。胎儿期缺乏可致神经畸形	尚不明
维生素C	易在胃肠吸收，血浆浓度反映每日吸收量，白细胞中浓度反映组织中的含量，过量由尿排出，组织中储存很少，在肾上腺含量较高，脱氧抗坏血酸具有生物活性	参与人体羟化和还原过程，对胶原蛋白、细胞间粘合质、神经递质（如去甲肾上腺素等）合成，类固醇羟化，氨基酸代谢，抗体及红细胞生成等均有重要作用；防止坏血病	各种水果及新鲜蔬菜中	坏血病，早期症状为烦躁不安、生长缓慢、皮下及长骨骨膜下出血，出牙后可见牙龈出血，伤口愈合慢，牙质和骨样组织形成停滞	可引起高草酸盐尿，肾结石

重要组成成分；钾、钠、氯、钙为维持机体的酸碱平衡、渗透压及神经、肌肉的兴奋性所必需；铁、碘、锌、硒等参与机体的某些特殊生理功能，许多酶的组成成分或活化剂等。④某些微量元素在体内生理剂量与中毒剂量极其接近，应予以注意。各种矿物质的作用、代谢、来源、缺乏和过多的影响见表6-4。

表6-4 各种矿物质的作用、代谢、来源、缺乏和过多的影响

矿物质种类	代谢	作用	来源	缺乏	过多
钙	主要在小肠吸收，食物内脂肪、草酸盐、磷酸盐等过多可减少其吸收；消化道酸性环境、乳糖、钙磷比值2∶1有利于其吸收；摄入量的10%由尿排出，70%由粪排出；主要存储于骨骼，甲状旁腺素、降钙素、维生素D调节其代谢	人体中含量最多的一种矿物质；构成骨骼和牙齿，维持神经与肌肉正常兴奋性；维持细胞膜渗透性；保持细胞膜正常功能；为凝血因子；促进酶活性及激素分泌	乳类、蛋类含量较多，豆浆中含量较牛奶少	佝偻病，手足搐搦症。生长发育落后，可能出现高血压	钙量过多可能沉淀磷盐。心肌梗死，肾结石
磷	主要在小肠吸收，维生素D、甲状旁腺素调节其吸收；脂肪和钙过多减少其吸收；85%储存在骨；58%由尿排出	是骨骼、牙齿、细胞核蛋白、各种酶的主要成分，协助糖、脂肪和蛋白质代谢，参与缓冲系统，维持酸碱平衡	乳类、肉类、豆类，坚果、鱼和五谷类中	佝偻病	影响钙的吸收
铁	是人体含量最多的一种必需微量元素，70%为功能性铁，主要存在于血红蛋白，30%铁储存在肝、脾、骨髓中（储存形式铁）；主要在胃及小肠上部吸收；非血红素铁吸收受草酸盐、维生素C、胃酸等影响；血红素铁吸收率可高达25%；体内铁可反复利用；主要从粪排出	是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和其他酶系统的主要成分，运输氧和二氧化碳；为参于免疫功能的细胞及因子所必需	肝、蛋黄、血、豆类、瘦肉、绿色蔬菜、杏、桃中；乳类含量较少，羊乳尤少	缺铁性贫血，免疫功能下降，易感染	急性中毒：坏死性胃炎、肠炎，低血压、中枢神经系统损害，儿童口服130mg即有致命危险
铜	主要在十二指肠吸收，转运到肝和肾，经血浆铜蓝蛋白携带，运输至身体其他部分，主要经胆汁排出体外	对制造红细胞、合成血红蛋白和铁的吸收起很大作用，是重要生物催化剂，与许多酶如细胞色素酶、氧化酶的关系密切，存在于人体红细胞、脑、肝等组织内，是铜蓝蛋白构成成分	肝、肉、鱼、牡蛎、全谷、坚果、豆类	低色素小细胞性贫血，白细胞减少（特别是中性粒细胞），共济失调，胆固醇升高	肝硬化、胃炎、溶血、神经退行性变

续表

矿物质种类	代谢	作用	来源	缺乏	过多
锌	存在于肝、肌、骨及白细胞中；主要从肠道排出	参与200种酶的合成，可激活80多种酶，其中以DNA和RNA聚合酶、胸腺嘧啶核苷激酶最重要，其次是碳酸酐酶、碱性磷酸酶和醇脱氢酶等，从而影响人体的体格生长、智能发育、免疫功能、创伤愈合等生理功能	鱼、蛋肉、禽、全谷、麦胚、豆、酵母等，动物性食物利用率高	矮小症、缺铁性贫血、男性性腺发育不良、肠病性肢端皮炎、食欲不振、味觉差、胸腺萎缩，免疫力低下、智力发育迟缓、肝脾肿大、伤口不愈合	胃肠道症状，抑制铜吸收而致贫血、生长迟缓，高密度脂蛋白减少，肝脾大、皮炎、免疫功能受损，生长迟缓
镁	肠吸收后进入血浆及细胞内，与钙的作用有关系；肾脏在保持体内镁稳定中起关键作用	构成骨骼和牙齿成分，激活糖代谢酶，与肌肉神经兴奋性有关，为细胞内阳离子，对所有细胞代谢过程都重要	谷类、豆类、干果、肉、乳类	常与钙同时缺乏，烦躁、震颤、或惊厥	饮食含量无害，药用过多可导致低血压、心动过缓、呼吸抑制、昏迷、甚至死亡
碘	由肠吸收，集中到甲状腺后转成有机化合物（甲状腺素）；大部分由尿排出，汗次之，粪仅含少量，乳汁排泄少量	为甲状腺素、T_3、T_4主要成分	海产如海带、紫菜、海鱼等含碘丰富	甲状腺功能不足（甲状腺肿、地方性克汀病）	< 1mg/d无害；药物可致高碘性甲状腺肿

（七）水　水是一种宏量营养素，没有任何一种营养素比水在维持生命方面更重要。水参与机体的一切代谢和生理功能，对于维持人体内环境稳定起着关键作用。正常人从饮水和食物中获得水。食物在体内氧化时也可产生一小部分水，称食物内生水或代谢水。但脂肪、碳水化合物和蛋白质氧化所产生的水量不尽相同，且同一类营养素，分子结构不同，代谢水产量也有波动。一般混合饮食每418kJ（100kcal）约产生12g水。每日水的需要量与年龄、能量摄入、食物中蛋白质和矿物质浓度、不显性失水、肾功能成熟度等因素有关。牛乳含蛋白质和电解质较多，故人工喂养儿所需水量较人乳喂养儿多。一般婴儿需水量为150ml/（kg · d），以后每3岁减去25ml/（kg · d）。

（八）膳食纤维　膳食纤维主要是来自植物细胞壁的非淀粉多糖类，不被人类肠道消化酶水解，故常以原形排出。具有生理功能的膳食纤维有纤维素、半纤维素、木质素、果胶及树胶等。各种成分的特点在于所含糖的残基及各个糖基之间的键合方式。按来源，膳食纤维分为不可溶性（如纤维素、半纤维素和木质素）和可溶性（果胶、树胶、燕麦糖）两类。

可溶性纤维能减低脂肪酸和胆固醇的吸收而影响血浆中脂质水平。果胶还可减少胃排空时间，降低食物中糖的密度，减轻食饵性胰岛素分泌。不溶性纤维能增加粪便体积，缩短通过时间，增加粪便量及排便次数。

第二节　婴儿喂养

婴儿从宫内生活环境转换到宫外后，及时建立正确的喂养方式是喂养成功的保证。常见的喂养方式有母乳喂养、人工喂养以及混合喂养等。

一、母乳喂养

母乳是婴儿最理想的天然食品和饮料，可作为4～6个月以内婴儿唯一的、最佳营养来源，因此应大力提倡母乳喂养。世界卫生组织和联合国儿童基金会已把母乳喂养作为重大措施之一，并提倡4个月以内的婴儿母乳喂养率至少达85%以上。

（一）人乳的成分及与牛乳的区别 人乳已鉴定的成分超过200种。乳汁成分与每次哺乳过程中不同的时间段以及乳母产后不同时期有关。每次哺乳时最初分泌的乳汁脂肪低（脂肪含量仅1%～2%）而蛋白质高，以后则脂肪高而蛋白质渐低，末部乳汁脂肪含量可高达50%。按规定，产后5天以内的乳汁为初乳；6～10天为过渡乳；11天～9个月为成熟乳；10个月以后的乳汁为晚乳。初乳量少，每天约10～40ml，色黄质略稠，而蛋白质含量特别高，为成熟乳2倍以上，脂肪较少，比重较高，主要为分泌型免疫球蛋白A（SIgA）和乳铁蛋白，还有IgM、IgG和补体成分C_3、C_4等。维生素A、牛磺酸和矿物质的含量颇丰富，并含有初乳小球（充满脂肪颗粒的巨噬细胞及其他免疫活性细胞），对新生儿的生长发育和抗感染能力十分重要，因此更应重视生后5天内的母乳喂养。过渡乳总量有所增加，含脂肪最高，蛋白质与矿物质渐减，其中乳铁蛋白和溶菌酶仍保持稳定水平，而SIgA、IgG、IgM和C_3、C_4则迅速下降。成熟乳蛋白质含量更低，但每日泌乳总量多达700～1000ml。各期乳汁中乳糖含量变化不大。各期人乳营养素含量见表6-5。

表6-5 各期人乳营养素的含量

	初乳	过渡乳	成熟乳	牛乳
能量（kcal/L）	671（588～730）	735（678～830）	747（446～1192）	701（587～876）
（MJ/L）	2.808（2.461～3.055）	3.076（2.838～3.474）	3.127（1.867～4.989）	2.9344（2.457～3.666）
钠（g/L）	0.501（0.265～1.37）	0.294（0.192～0.539）	0.172（0.064～0.436）	0.768（0.392～1.39）
钾（g/L）	0.745（0.658～0.870）	0.636（0.528～0.769）	0.512（0.373～0.635）	1.43（0.38～2.87）
钙（g/L）	0.481（0.242～0.656）	0.464（0.23～0.628）	0.344（0.173～0.609）	1.37（0.56～3.81）
镁（g/L）	0.042（0.031～0.082）	0.035（0.026～0.054）	0.035（0.018～0.057）	0.13（0.07～0.22）
磷（g/L）	0.157（0.085～0.251）	0.198（0.097～0.317）	0.141（0.068～0.268）	0.91（0.56～1.12）
氯（g/L）	0.586（0.435～1.01）	0.457（0.305～0.721）	0.375（0.088～0.734）	1.08（0.93～1.41）
铁（mg/L）	1.0	0.59（0.29～1.45）	0.50（0.20～0.80）	0.45（0.25～0.75）
铜（mg/L）	1.34	1.04	0.51	0.102
锰（mg/L）	微量	微量	微量	0.02（0.005～0.067）
锌（mg/L）	5.59（0.72～9.81）	3.82（0.39～5.88）	1.18（0.17～3.02）	3.9（1.7～6.6）
氟（mg/L）	0.131（0.0～0.35）	—	0.107（0.0～0.24）	0.10～0.28
碘（mg/L）	0.045～0.450	—	0.061（0.044～0.093）	0.116（0.036～1.05）
蛋白质（g/L）				
总量	22.9（14.6～68.0）	15.9（12.7～18.9）	10.6（7.3～20）	32.46（28.16～36.76）
酪蛋白	—	5.1（4.2～5.9）	3.7（1.4～6.8）	24.9（21.9～28.0）
乳清蛋白	—	—	7（4～10）	7（6～10）
乳白蛋白	—	7.8（6.9～8.6）	3.6（1.4～6.0）	2.4（1.4～3.3）
乳球蛋白	—	5.0（2.1～13.6）	—	1.7（0.7～3.7）
血清白蛋白	2.5	0.37（0.26～0.65）	0.32（0.20～0.47）	0.4
血清免疫球蛋白	1.0	0.36（0.01～0.96）	0.09（0.02～0.27）	0.8
乳糖 直接（g/L）	57（11～79）	64（61～67）	71（49～95）	47（45～50）
脂肪总量（g/L）	29.5（24.7～31.8）	35.2（27.3～51.8）	45.4（13.4～82.9）	38.0（34.0～61.0）
胆固醇（mg/L）	280（180～345）	241（126～3320）	139（88～202）	110（70～170）

续表

	初乳	过渡乳	成熟乳	牛乳
游离胆固醇（占总量的百分数）	79.5	76.5	76.1	90～95
磷脂（mg/L）	12（6～17）	15.5（11～20）	10.5（7～14）	53～70
维生素				
维生素A（mg/L）	1.61（0.75～3.05）	0.88（0.58～1.83）	0.61（0.15～2.26）	0.27（0.17～0.38）
胡萝卜素（mg/L）	1.37（0.41～3.85）	0.38（0.23～0.63）	0.25（0.02～0.77）	0.37（0.12～0.79）
维生素D（IU/L）	—	—	4～100	5～40
维生素E（mg/L）	14.8（2.8～30.0）	8.9（4.0～18.5）	2.4（1.0～4.8）	0.6（0.2～1.0）
硫胺素（mg/L）	0.019（0.009～0.034）	0.059（0.023～0.105）	0.142（0.081～0.227）	0.43（0.28～0.90）
核黄素（mg/L）	0.302（0.120～0.453）	0.369（0.275～0.490）	0.373（0.198～0.790）	1.56（1.16～2.02）
维生素B_6（mg/L）	—	—	0.18（0.10～0.22）	0.51（0.40～0.63）
尼克酸（mg/L）	0.75（0.50～14.5）	1.75（0.60～3.60）	1.83（0.66～3.30）	0.74（0.50～0.86）
维生素B_{12}（μg/L）	0.45（0.10～1.5）	0.36（0.03～0.70）	微量	6.6（3.2～12.4）
叶酸（μg/L）				
（a）	0.5（0.10～1.5）	0.2（0.15～0.25）	1.4（0.9～1.8）	1.3（0.2～4.0）
（b）	—	—	24.0（7.4～61.0）	37.7（16.8～63.2）
（c）	—	—	7.3（2.3～17.6）	12.6（2.8～43.6）
抗坏血酸（mg/L）	72（47～104）	71（45～90）	52（0～112）	11（3～23）

注："—"表示未作分析

1. 蛋白质　人乳中蛋白质为牛乳所含蛋白质的1/3左右，但质量比牛奶好。人乳蛋白质以乳清蛋白为主，酪蛋白较少（乳清蛋白：酪蛋白为7：3），且酪蛋白为β-酪蛋白，含磷少，凝块小。乳清蛋白在婴儿胃内形成的蛋白质凝块细小柔软，适合婴儿消化吸收。酪蛋白和乳清蛋白的氨基酸组成不同，酪蛋白中胱氨酸很少，蛋氨酸、苯丙氨酸和组氨酸含量较高，而乳清蛋白中胱氨酸、苏氨酸和色氨酸含量较高。人乳所含18种游离氨基酸中，牛磺酸和谷氨酰胺/谷氨酸含量最高，其中牛磺酸含量是牛乳的10～30倍，初乳中更丰富。人乳与牛乳的乳清蛋白成分也不同，人乳中含大量乳铁蛋白、α-乳白蛋白、免疫球蛋白A和溶菌酶等，均有抗菌作用，还有脂酶和蛋白水解酶，有利于脂肪和蛋白质消化吸收。

2. 脂肪　人乳中脂肪含量为3.5～4.5g/L，与牛乳相仿。人乳能量的50%由脂肪提供，脂肪含脂肪酶，有利于脂肪消化吸收，对胰脂酶缺乏的新生儿尤为有利。人乳以长链脂肪酸为主，不饱和脂肪酸占51%，除含有丰富的亚油酸、亚麻酸外，还含微量花生四烯酸和DHA。早产儿不能合成肉毒碱，而母乳中含量丰富。脂肪酸必须与肉毒碱结合成乙酰肉毒碱才能穿过线粒体膜进行β氧化。人乳中胆固醇含量为0.2～0.3g/L，是牛乳的3倍。丰富的胆固醇有利于婴儿中枢神经系统髓鞘磷酯化。

3. 碳水化合物　人乳中含有6.5%～7.5%的碳水化合物，其中最主要的是乳糖，含量约为70g/L，且90%以上为乙型乳糖。乳糖能促进双歧杆菌、乳酸杆菌生长以及钙、镁和氨基酸吸收；人乳中还含有糖脂、糖蛋白、核苷糖和低聚糖，后者为母乳所特有。

4. 维生素　水溶性维生素、维生素A含量与乳母膳食密切相关，而维生素D、E、K不易通过血液循环进入乳汁，故与乳母饮食成分关系不大。除维生素D和K外，营养良好的乳母可提供一岁以内婴儿所需的各种维生素，含量也高于牛乳。但人乳中所含维生素K仅为牛乳的1/4，且初生时储存量低，肠道正常菌群未建立不能合成维生素K_1，因此所有新生儿出生时均应1次性肌注维生素$K_1$0.5～1mg（早产儿连用3天），或口服1～2mg，以预防晚发性维生素K_1缺乏所致出血性疾病。人乳中维生素D含量较低，因此婴儿应于生后3周起补充维生素D 10μg/d，并鼓励家长尽早让婴儿

户外活动。

5. 矿物质　矿物质总量约为牛乳的1/3，可减轻婴儿尚未成熟的肾负荷。人乳中含钙量虽低于牛乳，但钙磷比例（2∶1）适宜，其吸收率（50%～70%）远高于牛乳（20%）。尽管人乳中铁含量较低，但其吸收率（50%）远高于牛乳（10%），且大多数正常婴儿具有充足的铁储备，因此母乳喂养的足月儿可晚至4～6个月时补充铁剂。人乳中锌含量与牛乳相似，但人乳中含低分子量的锌结合因子－配体，故吸收率远高于牛乳。

6. 免疫成分　人乳与牛乳或配方奶最重要区别在于其具有增进婴儿免疫力的作用。

（1）免疫球蛋白：人乳中含有所有类型球蛋白，初乳中含量最高，特别是SIgA。SIgA在胃肠道内不受酸碱度影响，有抗感染和抗过敏作用。当母亲与某些病原菌接触时，人乳中特异性SIgA浓度增加，因此保护婴儿免受病原菌侵犯。此外，人乳中尚有少量IgG、IgM抗体及一些特异性抗体。

（2）乳铁蛋白：是一种铁结合蛋白，初乳中含量最高，并在生后1年内持续存在，正常情况下呈铁不饱和状态（1/3铁饱和度），因此对铁有强大的螯合能力，能夺走大肠杆菌、白色念珠菌和金黄色葡萄球菌赖以生长的铁，从而抑制病原菌生长。

（3）溶菌酶：是一种非特异性保护因子，含量为牛奶的3000倍，溶菌酶可促进乳酸杆菌生长，水解细菌细胞膜上的黏多糖，溶解细胞膜而杀伤细菌。此外，尚有乳过氧化氢酶、抗葡萄球菌因子、补体和双歧因子等，后者能促进双歧杆菌生长。上述因子在预防婴儿肠道和全身感染中起重要作用。

（4）细胞成分：人乳中含有大量免疫活性细胞，初乳中更多，其总数可达1000万个/ml，其中85%是中性粒细胞和巨噬细胞，15%为淋巴细胞。免疫活性细胞可合成或产生补体、溶菌酶、乳铁蛋白、干扰素等多种细胞因子而发挥免疫调节作用。

（5）其他：低聚糖也是人乳所特有。其与肠黏膜上皮细胞的细胞黏附抗体结构相似，可阻止细菌黏附于肠黏膜，促进乳酸杆菌生长。人乳中的催乳素也是一种有免疫调节作用的活性物质，可促进新生儿免疫功能的成熟。此外，母乳喂养儿大便pH低，有利于肠道双歧杆菌、乳酸杆菌生长；母乳中含有刺激胆盐的酯酶，可杀死蓝贾第鞭毛虫、痢疾阿米巴等寄生虫。

人乳与牛乳免疫成分比较见表6-6。

表6-6　人乳与牛乳免疫成分比较

免疫因子	人乳	牛乳	免疫因子	人乳	牛乳
蛋白质（g/L）			促进乳酸杆菌生长因子		
乳铁蛋白	1.5	微量	pH	7.24	6.57
溶菌酶	0.5	0.0001	缓冲力（比值）	1	4
IgA	1.0	0.03	可滴定酸度（比值）	1	13
IgG	0.01	0.6	蛋白质总量（g/L）	10.5	32.46
IgM	0.01	0.03	磷（mg/L）	141	910
细胞（个/μl）			乳糖（g/L）	71	47
巨噬细胞	2000	0	双歧因子（mg/dl）	40	1
淋巴细胞	800	0			

（二）母乳喂养的优点

1. 母乳是婴儿最理想食物和饮料，能满足婴儿生后头4～6个月生长需要。母乳中含有最适合婴儿生长发育的各种营养素，并且质和量会随着婴儿的生长发育不断变化以适应婴儿需要，最适合婴儿胃肠功能的消化和吸收。

2. 母乳中含有丰富的抗体、活性细胞和其他免疫活性物质，可增强婴儿抗感染能力，母乳喂养的婴儿1岁以内呼吸道、消化道及全身感染发病率远远低于人工喂养儿；母乳喂养甚少引起过敏。

3. 母乳温度及泌乳速度适宜，新鲜、无细菌污染，直接喂哺手续简便、省时省力，十分经济，

对于无现代化家用设备、无消毒水源的家庭和地区尤为重要。

4. 母乳喂养可密切母亲和子女的感情，母亲在哺喂过程中，通过对婴儿的触摸、爱抚、微笑和言语，与婴儿进行感情交流，这种逐渐形成的母婴之间依恋关系对婴儿早期智力开发和今后身心健康发展有重要意义。母亲哺乳时还可密切观察婴儿变化，及时发现某些疾病发生。

5. 母亲产后哺乳可刺激子宫收缩，促进母亲早日恢复；哺乳期推迟月经复潮，有利于计划生育；母乳喂养还能减少乳母患乳腺癌和卵巢肿瘤的可能性。

（三）哺乳要点

1. 产前准备　大多数健康的孕妇都具有哺乳的能力，但真正成功的哺乳则需孕妇身、心两方面的准备。孕妇应充分了解母乳喂养的优点，树立母乳喂养信心，并保持良好的健康状态、合理营养和充足的睡眠，防止各种有害因素影响。

2. 乳房保健　孕妇在妊娠后期应每日用清水（切忌用肥皂或酒精之类）擦洗乳头，以防止乳头皲裂及内陷。乳头内陷者用两手拇指从不同角度按捺乳头两侧并向周围牵拉，每日1到数次。乳汁中丰富的蛋白质和抑菌物质对乳头表皮有保护作用，哺乳后可挤出少许乳汁均匀地涂在乳头上。

3. 尽早开奶　正常分娩、母婴健康情况良好时，生后1小时内即可哺乳。婴儿一出生就具备吸吮反射，让婴儿嘴唇尽早适应母亲乳头，并有力吸吮刺激乳头，通过神经反射传到垂体前叶和后叶，分别促使其分泌催乳素和催产素。催乳素是维持乳汁分泌的重要因素之一；催产素促使乳汁挤入乳管及乳窦而产生射乳。

4. 按需喂养　母婴应同室，并按需哺喂婴儿，而不应严格规定授乳次数和间隔时间，以婴儿吃饱为度。90%以上健康婴儿生后1个月即可建立自己的进食规律。一般开始时1～2小时哺乳1次，以后2～3小时喂1次，逐渐延长到3～4小时1次。

5. 排空乳汁　哺乳前，对乳腺和乳头湿热敷2～3分钟，然后从外侧边缘向乳晕方向轻拍或按摩乳房，促进乳房感觉神经的传导和泌乳。两侧乳房应先后交替进行哺乳，若一侧乳房奶量已能满足婴儿需要，则将另一侧的乳汁用吸奶器吸出。每次哺乳均应让乳汁排空，因为大量乳汁存留在乳房内时，乳汁中的抑制乳汁分泌的因子就抑制泌乳细胞分泌。

6. 每次哺乳时间不宜过长　每次哺乳时通常在开始哺乳的2～3分钟内乳汁分泌极快（占乳汁的50%），4分钟时吸乳量约占全部乳量的80%～90%，以后乳汁渐少，因此每次哺乳时间15分钟左右即可。若婴儿体重增加满意，哺喂后立即熟睡2～4小时，每日至少解小便6～8次，皆为婴儿获得足够乳汁的表现。

7. 保持正常喂哺姿势　乳母喂奶时一般宜采用坐位，抱婴儿斜坐位。哺乳时应将整个乳头和大部分乳晕置入婴儿口中，以刺激婴儿的口腔动力，有利于吸吮。哺乳完毕后将婴儿竖直、头部紧靠在母亲肩上，轻拍婴儿背部以帮助其胃内空气呃出。哺乳后一般应将婴儿保持于右侧卧位，以利胃排空，防止反流或吸入造成窒息。

8. 乳母的营养和精神状况　乳母的饮食及营养状况是影响泌乳的重要因素。乳母营养对乳量的影响比乳质更敏感，因此，乳母饮食应含丰富的蛋白质、维生素、矿物质和充足的能量。泌乳有关的多种激素均直接或间接受下丘脑调节，而下丘脑功能与情绪有关。因此，母亲精神轻松、愉快是最重要的促进乳汁分泌因素。

（四）不宜哺乳的乳母

1. 乳母患慢性疾病　如活动性肺结核、严重心脏病、糖尿病、癌症、严重精神病等；需长期应用抗癌药、抗癫痫药、抗精神病药、类固醇、磺胺类及抗生素等药物时均应考虑断乳。如乳母患急性病需用药时，可暂时中断母乳，以牛乳或配方乳代替，并定时用吸奶器吸出母乳以防回乳，病愈后再继续母乳喂养。

2. 乳母患乙肝或系乙肝病毒（HBV）携带者　由于母婴传播主要是通过胎盘或分娩时血液传播，因此HBV母亲并非哺乳的绝对禁忌证。但这类婴儿应在出生后24小时内给予特异性高效乙肝免疫

球蛋白，继之接受乙肝基因疫苗免疫（20μg，按0、1、6方案）。

3. 巨细胞病毒（CMV）感染母亲　其母乳排毒率约为13%～27%，且排毒时间较长，因此婴儿接受含有CMV的乳汁感染率较高，尤其对早产婴儿。因此，是否母乳喂养有待商榷。

4. 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染的母亲，其乳汁中含有HIV前病毒和游离病毒，母乳喂养可导致婴儿生后感染。因此，最好停止母乳喂养。

5. 新生儿患有某些疾病，如半乳糖血症遗传代谢病，是母乳喂养的禁忌证。

二、部分母乳喂养

因母乳不足或因其他原因加用牛乳、羊乳或配方乳补充，即为部分母乳喂养。通常采用两种方法。

1. 补授法　部分母乳喂养时如母乳哺喂次数不变，每次先哺母乳，将两侧乳房吸空，然后再补充其他乳品，此为补授法。补授法可使婴儿多得母乳，且刺激乳汁分泌，防止母乳进一步减少。4月内的婴儿最好采用补授法。

2. 代授法　如每日用其他乳品代替1至数次母乳喂养，称为代授法。代授法多在4～6月龄儿准备断离母乳、开始引入配方奶或兽乳时采用。

三、人工喂养

4个月以内的婴儿由于各种原因不能进行母乳喂养时，完全采用配方奶或牛、羊乳等，或其他代乳品喂养婴儿，称为人工喂养。

（一）牛乳　是最常用的代乳品。

1. 牛乳成分不适合婴儿

（1）蛋白质以酪蛋白为主，酪蛋白易在胃中形成较大凝块，脂肪滴大，缺乏脂肪酶，故较难以消化。

（2）所含亚麻酸仅2%，明显低于母乳（8%）。

（3）含乳糖少（约为40g/L），且以甲型乳糖为主，可促进大肠杆菌的生长。

（4）含矿物质比人乳多3～3.5倍，易使胃酸下降、不利于消化，并可增加肾脏的溶质负荷，尤其是含磷特别多，磷易与酪蛋白结合而影响钙的吸收。

（5）含有β乳白蛋白和牛血清白蛋白，可致某些婴儿过敏、腹泻，消化道出血。

（6）尽管牛乳经过不断改进越来越接近母乳，但其最大缺点是缺乏各种免疫因子，因此永远不能与人乳相媲美。牛乳喂养儿患传染病的机会较多，牛乳易为细菌所污染，加热消毒后，细菌虽被杀灭，但细菌的有害代谢产物依然存在。

2. 奶方的改建　由于牛乳不适合人类婴儿，因此必须经过改造才能喂养婴儿。主要包括三个步骤，即稀释、加糖和消毒，使牛奶主要营养成分尽可能调配到与人乳相仿，并保持无菌和易于消化。

（1）稀释：加水稀释可降低牛乳中蛋白质和矿物质浓度，减轻消化道、肾负荷。稀释度因婴儿月龄而异：生后不满2周者可采用2：1奶（即2份牛奶加1份水）；以后逐渐过渡到3：1或4：1奶；满月后即可用全奶。

（2）加糖：牛奶中碳水化合物浓度低于人乳，应加糖以改变三大产能物质比例，利于吸收，软化大便。以蔗糖最常用，每100ml可加5～8g。

（3）消毒：既可达到灭菌目的，又能使奶中蛋白质变性，凝块变小易于消化。但煮沸时间不宜过长，否则其短链脂肪酸易挥发而失去香味，酶及维生素也易遭破坏。

3. 奶量的计算　婴儿每日牛奶需要量个体差异较大，可根据具体情况增减。6个月以内的婴儿一般按每天所需的总能量和总液量来计算奶量：每100ml牛奶的能量为272kJ（65kcal），加入8g糖后的能量约为418kJ（100kcal）。如按每日所需能量460kJ（110kcal）/kg计算，故每日哺以含8%糖

的牛奶110ml/kg即可满足能量需要；每日总液量为150ml/kg，减去牛乳总量即为所需另外补充的水分，可适当分次喂给。

（二）牛乳制品

1. 配方奶粉　婴儿配方奶粉是参照母乳组成成分和模式，在营养组成上对牛乳的组成加以调整和改进，配制成适合婴儿生长发育所需的制品。营养成分主要变化是：降低蛋白质含量在1.2～1.8g/L，去除牛乳中部分酪蛋白，用脱盐乳清蛋白进行补充，使两者比例接近母乳，强化适当的必需氨基酸，如牛磺酸及胱氨酸；去除牛乳中部分饱和脂肪酸，加入与母乳同型的活性顺式亚油酸及亚麻酸，提高必需脂肪酸含量；α乳糖与β乳糖按4∶6的比例添加，并使其平衡，同时加入可溶性多糖，提高牛乳的乳糖含量；脱去一部分牛乳中含量较高的钙、磷和钠盐，使钾/钠和钙/磷比例恰当。另外，配方奶粉中还强化了维生素A、D、B_1、B_2和C及微量元素铁、铜、锌和锰。这种奶粉营养成分接近母乳，但尚不具备母乳的其他许多优点，尤其是缺乏母乳中含有的免疫活性物质和酶，故仍不能代替母乳，但较鲜乳或全脂奶粉更易消化吸收，营养更平衡、全面，并且可直接加水（水温40℃～45℃）调剂即可喂哺婴儿，不需煮沸和加糖，应用方便。因此，在不能进行母乳喂养时，配方乳应作为优先选择的乳类来源。配制时按重量计1份奶粉加7份水，以容积计算1容积的奶粉加4容积的水。

2. 全脂奶粉　用鲜牛奶经高温灭菌、真空浓缩、喷雾干燥等一系列工艺加工而成，其中的蛋白质和脂肪各占25%～28%。加热可使蛋白质变性而易于消化，也可减少致敏可能，且干粉便于运输、贮存，虽然挥发性脂肪、维生素略有损失，但奶粉仍具有较大优点。配制方法同上。

（三）鲜羊乳　羊奶也是婴儿良好的食品。其组成与牛奶相似，其中蛋白质为3.8%，乳清蛋白含量较牛乳高，脂肪为4.1%，含亚油酸和花生四稀酸较多，脂肪颗粒较小，因此更易消化。羊奶含钠少，钾、氯较多，维生素D、铁、叶酸和维生素B_{12}含量均较牛奶低。因此，长期饮用羊奶而未补充合理辅食者，易患巨幼细胞性贫血。

四、婴儿食物转换

6个月后，随着婴儿生长发育的逐渐成熟以及消化、吸收和代谢功能日趋完善，光靠乳类食品难以满足婴儿生长发育和营养的需要。因此，婴儿饮食需要逐步向固体食物转换，此期称为换乳期。换乳期的目的是让婴儿逐渐适应和喜爱各种食物，并且培养婴儿自己进食能力以及良好的饮食习惯，最终使婴儿逐渐由乳类为主要食物转换为固体食物为主，完成到成人膳食的重大转变。

（一）不同喂养方式婴儿食物转换　不同喂养方式婴儿食物转换的内容略有不同：母乳喂养是逐渐引入配方奶或牛奶以完全替代母乳，同时引入其他食物；部分母乳喂养或人工喂养是逐渐引入其他食物。

（二）食物转换原则　引入食物时应根据婴儿实际需要和消化系统成熟程度，遵照循序渐进原则进行。①从少到多　使婴儿有一个适应过程；②由稀到稠　即从流质开始到半流质、到固体；③由细到粗　如从菜汁到菜泥，乳牙萌出后可试食碎菜；④由一种到多种　习惯一种食物后再引入另一种，不能同时引入几种。一种食物引入的方法还可帮助了解婴儿是否对该种食物过敏。如出现消化不良应暂停喂该种辅食，待恢复正常后，再从开始量或更小量喂起；⑤天气炎热和婴儿患病时，应暂缓引入新品种。

（三）食物转换的具体步骤和方法

1. 4～6个月　婴儿于4～6个月时唾液腺才发育完全，此时唾液量显著增加，并富有淀粉酶，并且婴儿体内贮存铁消耗已尽，因此此期首先应添加含铁配方米粉或谷类食品（富含铁），其次为根块茎蔬菜（如菠菜、青菜、土豆等）和水果，以补充维生素、矿物质营养。食品应做成泥状，并坚持用小勺喂，以训练婴儿咀嚼和吞咽半固体食物的能力。初喂时应从1～2勺开始，渐加至3～4勺，每日2次；6个月后可代替1～2次乳类。

2. 7～9个月　此时婴儿乳牙已萌出，应及时添加饼干、面包片、馒头片等固体食物以促进牙

齿生长，并训练咀嚼能力。每日乳类总量应600～800ml。由于消化功能进一步成熟，可添加烂粥、烂面、碎菜、肉末、鱼泥、肝泥、全蛋等食品，使食谱丰富多彩、菜肴形式多样，增加小儿食欲。该时期是婴儿咀嚼和喂食学习灵敏时期，应注意婴儿神经心理发育对食物转变的作用，逐渐过渡到三餐谷类和2～3次哺乳。

3. 10～12个月　因婴儿消化功能进一步完善，故在上述食谱基础上可添加瘦肉，剁成碎末加入粥或面条内同煮，以利消化吸收。各种辅助食品的添加步骤和方法见表6-7。

表6-7　换乳期食物的引入

月龄	食物性状	引入的食物	餐数		进食技能
			主餐	辅餐	
4～6月	泥状食物	含铁配方米粉、配方奶、蛋黄、菜泥、水果泥	6次奶（断夜间奶）	逐渐加至1～2次	用勺喂
7～9月	末状食物	粥、烂面、烤馒头片、饼干、鱼、全蛋、肝泥、肉末	4次奶	1餐饭 1次水果	学用杯
10～12月	碎食物	厚粥、软饭、面条、馒头、碎菜、碎肉、豆制品、带馅食品等	3餐饭	2～3次奶 1次水果	抓食 断奶瓶 自用勺

第三节　幼儿营养和膳食安排

1岁以后婴儿进入幼儿期。此时饮食无论从内容或是形式均发生了很大变化，从以乳类为主食逐渐过渡到半固体、固体饮食，食物品种也日趋多样化。但其咀嚼和胃肠消化能力尚未健全，喂养不当易发生消化紊乱。

（一）幼儿膳食特点

1. 食物摄取量下降　一岁后由于生长速度减慢，幼儿对食物的需要量也随之相对减少。

2. 心理行为的变化　此期幼儿的神经心理发育迅速，对周围世界充满好奇心，进食时常表现出探索性行为以及自主挑选食物的欲望。家长应允许幼儿参与进食，满足其自我进食欲望，并因势利导，逐渐培养其独立进食能力。同时幼儿有准确判断能量摄入和调节进食的能力，能通过自己选的食物和量使膳食中各种营养素自动达到平衡。

3. 家长饮食习惯的影响　幼儿的模仿力很强，饮食行为受父母饮食习惯影响极大。家长应言教身教，不偏食、不挑食，细嚼慢咽、进食定时、定量。同时幼儿注意力易被分散，进食时边吃、边玩、边走，或边看电视均会降低幼儿对食物的注意力，引起进食下降，均应避免。幼儿期形成的习惯可直接影响到今后的若干年甚至终身，因此应培养幼儿逐渐形成有规律的、良好的饮食习惯和行为。

（二）幼儿膳食安排

幼儿膳食中的能量、营养素的质和量及各营养素之间的比例要适合该年龄阶段幼儿需要。蛋白质、脂肪、碳水化合物产能之比约为10%～15%，30%～35%，50%～60%。蛋白质每日40g左右，其中优质蛋白（动物蛋白质和豆类蛋白质）应占蛋白质总量的1/2。食物的品种应多样化，性质应适合幼儿消化功能，食物烹调要注意色、香、味、形，同一种食物也应尽量变换形式，以刺激小儿食欲。此时期大部分小儿已逐渐过渡到一日三餐，但两餐之间可加辅餐，如饼干、果汁或水果等，其中乳类每日应在400～500ml。

第四节　营养状况评价

儿童营养状况评价是指对儿童所摄取的营养素与其机体所需之间是否适合的评价，包括临床表现、体格发育评价、膳食调查以及实验室检查四方面综合评定。

（一）体格检查　除常规体格检查外，应注意有关营养素缺乏体征。

（二）体格发育评价　详见第二章第三节。

（三）膳食调查　按工作要求选择不同方法。

1. 膳食调查方法　常用的调查方法有称重法、询问法和记账法。

（1）称重法：称量调查对象（个人或集体）一日每餐所摄取的各类食物的生重、熟重及未吃完的剩余食物量，根据食物的生熟比例，计算出其实际摄入量。然后按国家制订的《食物成分表》推算出每人一天内的营养素实际摄入量，并制成表格。通常应按季节、食物供给不同，每季度测一次。该法优点是比较准确，缺点是费人力和时间，因此多用于集体儿童膳食调查等科研工作。

（2）询问法：通过问答方式向受检对象了解其膳食状况，方法简单易行，但不十分精确。多用于散居儿童，调查期限常采用1～3天。调查结束时，将调查期间内各同类食物相加，除以调查天数，即得出平均每日各类食物的进食量。询问法如能对儿童膳食状况，尤其是进食量了解详细确切，其结果与称重法相差不多。

（3）记账法：适用于集体儿童的膳食调查。根据每日准确的账目及进餐人数，计算每人每日进食各类食物量，换算成各类营养素及能量，计算各类营养素平均供给量，对膳食状况进行评价。此法简单，调查期限可以相对较长，因此代表性比较强，但准确性较差。

2. 膳食评价　将膳食调查结果与DRIs比较。

（1）营养素摄入：针对个体而言，如：①计算出的摄入量低于EAR时，摄入不足的几率高达50%，故必须提高摄入；②摄入量在EAR和RNI之间时，由于摄入不足的几率大于2%～3%，故也可能需要提高摄入；③若连续多日的评价达到或超过RNI，或虽仅几日、但评价结果远高于RNI时，可认为摄入量是充足的。

针对群体而言，如：①计算出的摄入量低于EAR时，在群体中占的百分比数即为摄入不足的比例数；②摄入量等于或高于RNI，人群摄入不足的几率较小；不宜用RNI和AL作为切点或用食物频数来评估人群摄入不足；③当能量摄入 > EAR时，提示能量摄入足够，反之说明能量摄入不足；当蛋白质摄入大于或等于RNI或AI时，提示蛋白质摄入足够，反之说明蛋白质摄入不足，优质蛋白应占膳食中蛋白质总量的1/2以上；矿物质、维生素摄入应大于或等于RNI或AI。

（2）宏量营养素供能比例：膳食中宏量营养素比例应适当，即蛋白质产能应占总能量的10%～15%，7岁以上脂类产能占总能量的25%～30%，碳水化合物占总能量的50%～60%。

（3）膳食能量分布：每日三餐食物供能亦应适当，即早餐供能应占一日总能量的25%～30%，中餐应占总能量的35%～45%，点心占总能量的10%，晚餐应占总能量的25%～30%。

（四）实验室检查　通过实验室方法测定小儿体液或排泄物中各种营养素及其代谢产物或其他有关化学成分，以了解食物中营养素的吸收和利用情况，协助临床评价小儿的营养状况。

第五节　蛋白质-能量营养不良

蛋白质-能量营养不良（protein-energy malnutrition，PEM）是由于各种原因所致能量和（或）蛋白质缺乏的一种营养缺乏症，常伴有各种器官功能紊乱和其他营养素缺乏，主要见于3岁以下婴幼儿。其临床上如以能量供应不足为主，表现为体重明显减轻、皮下脂肪减少者称为消瘦型；如以蛋白质供应不足为主，表现为水肿者称为水肿型；介于两者之间者为消瘦-水肿型。目前就全世界

范围而言，PEM仍是5岁以下儿童发病的主要病因之一，而严重PEM是其死亡的首要原因。我国严重PEM已明显减少，但轻、中度PEM仍然存在。

【病因】

1. 摄入不足　因食物中蛋白质和能量摄入量长期不能满足机体生理需要和生长发育所致。如母乳不足而未及时添加其他乳品；人工喂养调配不当（奶粉配制过稀）；长期以淀粉类食品（米糊、奶糕）为主食；母乳喂养时间过长而未及时添加辅食或骤然断奶等。儿童和年长儿的不良饮食习惯：如长期偏食、挑食，吃零食过多而影响正餐，早餐过于简单等。其他的有精神性厌食，贫困地区食物供给不足等。

2. 消化吸收不良　由于消化系统解剖或功能上异常，如唇裂、腭裂、幽门梗阻等消化道畸形，迁延性腹泻、过敏性肠炎、肠吸收不良综合征等引起食物消化吸收障碍。

3. 消耗增加　长期发热、各种急、慢性传染病以及慢性疾病等均可致分解代谢增加、食物摄入减少及代谢障碍，也是引起营养不良常见原因。另外，早产、多胎、宫内生长迟缓等，如出生后未进行合理喂养也可进一步发展为宫外生长迟缓（extrauterine growth restriction，EUGR）。

【病理生理】

（一）新陈代谢异常

1. 蛋白质　蛋白质摄入不足或丢失过多使机体蛋白质代谢处于负氮平衡，引起血浆及肌肉蛋白含量减少，其中以白蛋白下降为主，球蛋白改变不明显，继之血浆氨基酸浓度下降，以必需氨基酸下降更显著。当血浆总蛋白浓度 < 40g/L，白蛋白 < 20g/L时，胶体渗透压下降，发生低蛋白性水肿。

2. 碳水化合物　由于糖原储存不足或消耗过多，体内供给能量不足，血糖常降低，严重者可引起低血糖昏迷甚至猝死。

3. 脂肪　体内脂肪大量消耗致血清胆固醇浓度降低。浮肿型PEM体内脂肪消耗超过肝脏代谢能力，导致大量甘油三酯在肝脏累积，引起肝脏脂肪浸润及变性，肝细胞营养不良。

4. 水、盐代谢　由于脂肪大量消耗，细胞外液相应增加。PEM时ATP合成减少影响细胞膜上钠泵转运，引起钠在细胞内潴留，故细胞外液一般为低渗状态，尤其是胃肠功能紊乱时易出现低渗性脱水，并可有低钾、钙、镁血症及代谢性酸中毒。

5. 体温调节　由于热量摄入不足，皮下脂肪较薄散热快，氧耗量、脉率和周围血循环量减少，体温偏低。

（二）各系统功能低下

1. 消化系统　受累最为突出，肠壁变薄，黏膜皱襞减少甚至消失，上皮细胞及绒毛萎缩；胃肠道消化液和酶分泌减少，酶活性降低，肠道蠕动功能减弱，易发生菌群失调而致感染和腹泻。

2. 循环系统　心肌收缩力减弱，心搏出量减少，血压偏低和脉搏细弱。

3. 泌尿系统　肾小球和肾小管功能差而致肾浓缩功能降低，尿量增多、尿比重下降。

4. 神经系统　重度PEM时大脑总脂质、胆固醇、磷脂、神经节苷脂均减少，神经胶质细胞增殖及神经元生长和分化减慢，故影响树状突分枝、髓鞘形成和突触生成，严重者甚至可导致永久性运动功能和智力下降。

5. 免疫功能　非特异性和特异性免疫功能均明显降低。患儿免疫球蛋白浓度降低，并可有IgG_2和（或）IgG_4亚类缺陷；OT或PHA等皮肤试验呈阴性等。由于PEM患儿免疫功能全面降低，易并发各种感染。

【临床表现】　体重不增是消瘦型营养不良最早出现的症状，继之体重下降，皮下脂肪和肌肉逐渐减少或消失，皮肤干燥、苍白、逐渐失去弹性。皮下脂肪减少的顺序为：最先是腹部，其次为躯干、臀部、四肢，最后为面颊。皮下脂肪层厚度是判断营养不良程度的重要指标之一。营养不良初期身高并无影响，久之可引起身长不增。严重者面颊部脂肪垫消失、皮肤皱缩松弛、干瘪似“老头”，头发干枯，四肢挛缩、腹部如舟状。常伴有多脏器功能受损，如精神萎靡、对外界刺激反应

淡漠，甚至智力发育落后；食欲低下，体温低于正常，心率缓慢，心音低钝，呼吸浅表，全身肌张力低下；常出现便秘或饥饿性腹泻，大便量少、次频、带有黏液。蛋白质严重缺乏所致的水肿型营养不良，又称恶性营养不良病（kwashiorkor），常同时伴有能量摄入不足。多见于单纯碳水化合物喂养的婴幼儿，外表似“泥膏样”。水肿通常出现较早，因此体重下降并不明显。水肿多从内部脏器开始，以后才出现于四肢、面部，严重者为全身性。常伴肝大，毛发稀疏、易脱落，颜色根据营养状况而变化。皮炎常见，受刺激部位皮肤色素沉着，脱皮后色素可消失，也可蔓延至全身，常伴有舌乳头萎缩、念珠菌口腔炎。消瘦-水肿型营养不良临床表现介于上述二型之间。

【并发症】

1. 营养性贫血　由于营养不良常伴有铁、叶酸、维生素B_{12}、蛋白质等营养物质缺乏，故常合并营养性缺铁性贫血、营养性巨幼红细胞性贫血或两者兼有。

2. 微量营养素缺乏　维生素A缺乏最常见，还可伴维生素B、C、D以及磷、镁、铜和硒缺乏。营养不良期间维生素D缺乏症状不明显，但当疾病恢复、生长发育加快时可出现症状。严重水肿型营养不良中约有3/4患儿缺锌。

3. 感染　易患各种感染，特别是婴儿腹泻，常为营养不良的诱因，又可加重营养不良，形成恶性循环。

4. 自发性低血糖　可突然发生，表现为体温不升，面色灰白，神志不清，脉搏减慢，呼吸暂停等，若不及时诊治，可因呼吸麻痹而死亡。

【实验室检查】　水肿型营养不良较消瘦型营养不良血生化指标变化明显。

1. 血清蛋白　血清白蛋白浓度降低是最为特征性改变，但由于其半衰期较长（19~21天），轻-中度营养不良变化不大，故不够灵敏。维生素A结合蛋白（半衰期10小时）、转甲状腺素（transthyretin，半衰期12小时）、前白蛋白（半衰期1.9天）、甲状腺素结合前白蛋白（半衰期2天）和转铁蛋白（半衰期8天）等代谢周期较短的血浆蛋白质水平降低具有早期诊断价值。胰岛素样生长因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）水平反应灵敏，且不受肝功能的影响，是PEM早期诊断的灵敏可靠指标。

2. 血清氨基酸　血清必需氨基酸、牛磺酸、支链氨基酸水平明显降低，而非必需氨基酸变化不大，故血清必需氨基酸与非必需氨基酸之间比值降低。重度PEM患儿尿羟脯氨酸排泄减少，其排出量与生长速度有关，故通过计算尿羟脯氨酸指数可评价儿童的蛋白质能量营养状态。尿羟脯氨酸指数=尿羟脯氨酸浓度（mmol/L）/尿肌酐浓度（mmol/L）×kg（体重），正常学龄前儿童为2.0~5.0，生长缓慢者<2.0。

3. 血清淀粉酶、脂肪酶、胆碱酯酶、转氨酶、碱性磷酸酶、胰酶和黄嘌呤氧化酶等活性均下降，甚至丧失，经治疗后可迅速恢复至正常。

4. 血脂、血胆固醇、微量元素及电解质水平均有不同程度的下降，血糖水平减低，但糖耐量曲线与糖尿病患儿相同。

【诊断】　根据小儿的年龄、喂养史，临床上有体重下降、皮下脂肪减少，全身各系统功能紊乱及其他营养素缺乏的症状、体征及实验室检查，严重营养不良诊断一般不困难。但轻症或早期营养不良患儿常易漏诊，即使经过细致体格检查仍难以确诊，需依靠精确的饮食史，定期生长检测和营养评估及较敏感实验指标，才能确定诊断。5岁以下儿童营养不良的分型与分度如下。

1. 体重低下（underweight）　体重低于同年龄、同性别参照人群值的均值减2SD以下为体重低下。如低于同年龄、同性别参照人群值的均值减2SD~3SD为中度；低于均值减3SD以下为重度。该指标主要反映慢性或急性营养不良。

2. 生长迟缓（stunting）　身长低于同年龄、同性别参照人群值的均值减2SD为生长迟缓。如低于同年龄、同性别参照人群值的均值减2SD~3SD为中度；低于均值减3SD以下为重度。此指标多反映慢性长期营养不良。

3. 消瘦（wasting）　体重低于同性别、同身高参照人群值的均值减2SD为消瘦。如低于同性别、

同身高参照人群值的均值减2SD～3SD为中度；低于均值减3SD以下为重度。该项指标主要反映近期、急性营养不良。

临床上凡符合上述一项指标即可诊断PEM。

【治疗】 营养不良应采取祛除病因，调整饮食，营养支持和积极治疗并发症的综合措施。

（一）祛除病因 关键在查明病因，并积极治疗原发病。

（二）营养治疗

1. 调整饮食及补充营养物质 营养不良时，其基础代谢率和营养素需要量均减低，消化道也适应低营养的摄入，因此，在营养重建过程中，应根据营养不良的程度、消化能力和对食物耐受情况逐渐增加热量和营养物质的供应量。

轻度营养不良可从每日250～330kJ（60～80kcal）/kg开始，较快较早添加含蛋白质和高热量的食物；中度及重度营养不良可参考原来的饮食情况，从每日167～250kJ（40～60 kcal ）/kg开始，并根据情况逐渐少量增加；当增加能量至满足追赶生长需要时，一般可达502～627kJ（120～150kcal）/kg。待体重接近正常后，再恢复至正常生理需要量。除食物供给营养素和能量外，也可给予酪蛋白水解物、氨基酸混合液或要素饮食，以促进体重恢复。蛋白质摄入量从每日1.5～2.0g/kg开始，逐步增加到3.0～4.5g/kg。如不能耐受肠道喂养或病情严重需禁食时，可考虑采用全静脉营养或部分静脉营养等方式。

由于营养治疗后组织修复增加，因此维生素和矿物质的供给量应大于每日推荐量。治疗早期即应给予一次剂量的维生素A1500μg（5000IU），每日给元素铁1～3 mg，锌1 mg，同时应注意补充钾、镁。

2. 药物治疗 ①胃蛋白酶、胰酶及B族维生素等可促进消化；②苯丙酸诺龙是蛋白同化类固醇制剂，能促进蛋白质合成，并能增加食欲，在供给充足热量和蛋白质的基础上可应用，每次肌注0.5～1.0mg/kg，每周1～2次，连续2～3周；③正规胰岛素2～3U，肌肉注射，每日1次，可降低血糖、增加饥饿感、提高食欲，注射前先服葡萄糖20～30g，每1～2周为一疗程；④锌剂可提高味觉敏感度，增加食欲，每日可口服元素锌0.5～1mg/kg；⑤中药如参苓白术散及辅以针灸、推拿等能调理脾胃功能，改善食欲。

（三）治疗并发症

1. 及时处理各种危重情况如严重腹泻、自发性低血糖、各种感染、电解质紊乱及各种维生素缺乏。

2. 严重贫血可少量多次成分输血，低蛋白血症可输白蛋白。

（四）加强护理 良好的护理可减少继发感染机会。食具应消毒，保证充足睡眠，适当户外活动，纠正不良的饮食习惯。

【预后】 取决于营养不良的发生年龄、持续时间及程度，其中尤以发病年龄最为重要。发病年龄愈小，远期后果愈严重，尤其是认知觉和抽象思维能力缺陷。如果患儿生长发育广泛受损，智力及体格发育迟缓可能是永久性的。

第六节 小儿单纯性肥胖症

小儿单纯性肥胖症（obesity）是由于能量摄入长期超过人体的消耗，使体内脂肪过度积聚，体重超过了一定范围的一种慢性营养障碍性疾病。近年来我国小儿单纯性肥胖症的发病率呈明显上升趋势。肥胖不仅影响小儿健康，并且增加了成年时期肥胖及心血管疾病、Ⅱ型糖尿病、高脂血症等众多严重危害人类健康疾病的患病和死亡的风险。

【病因】 95%～97%肥胖患儿属于单纯性肥胖，不伴有明显的神经、内分泌及遗传代谢性疾病。其发病与多因素有关，常见的因素有：

1. 摄入过多 摄入的营养素超过机体能量消耗和代谢需要，多余的能量便转化为脂肪贮存于体内，引起肥胖。

2. 活动过少 长期缺乏适当的活动和体育锻炼，安逸的生活习惯，即使摄食不多，因能量消耗过少，也可引起肥胖。

3. 遗传和环境因素 遗传因素在肥胖的发生中起着重要作用，与多基因遗传有关。体脂及其分布的遗传度高达65%～80%，基础代谢率、能量消耗等也有很强的遗传倾向。父母皆肥胖的后代肥胖率高达70%～80%；双亲之一、尤其是母亲肥胖者其后代约有40%肥胖，而双亲正常的后代发生肥胖者仅10%～14%。但由于儿童不良的饮食习惯和行为直接受父母（尤其是母亲）影响，故环境因素也起重要作用。

4. 出生体重过大或小于胎龄 母孕期营养、新生儿出生体重过大（尤其糖尿病母亲所生的巨大儿）或小于胎龄等生命早期发育状况与成年期肥胖和其他代谢性疾病相关，是儿童期肥胖的一个重要危险因素。"健康与疾病发生起源(developmental origins of health and disease, DOHaD)"学说认为，胎儿在发育过程中如遇到不利的生长环境，将永久性的改变其发育轨道来适应此环境，如胎儿将通过减少胰岛素异常分泌、释放以及部分器官血管床和肾单位（即"节约"）来适应有限的能量供应，或瘦素、胰岛素和胰岛素样受体水平增高等，出生后易发展成为肥胖和其他代谢性疾病。

【病理生理】 人体脂肪组织的增加包括脂肪细胞数目增加和体积增大。正常体重的新生儿脂肪细胞总数约为成人的1/4～1/5。在生长发育过程中，脂肪细胞数增加4～5倍，并且在胎儿出生前3个月、生后第1年和青春期三个阶段增多最为显著。若在此3个时期内摄入营养素过多，即可引起脂肪细胞数目增多且体积增大，因此为多细胞性肥胖。由于增加的细胞数此后不会消失，仅脂肪细胞体积减小，因此治疗较困难且易复发；其他时期的肥胖仅有脂肪细胞体积增大而数目正常，治疗较易奏效。重度肥胖者几乎均有脂肪细胞数增加，而中度肥胖者可能主要是细胞增大。肥胖患儿可有以下代谢及内分泌系统改变。

1. 体温调节与能量代谢 由于肥胖儿对外界温度变化的反应欠敏感，用于产热的能量消耗较正常儿少，故肥胖儿有低体温倾向。

2. 脂类代谢 常伴有血浆甘油三酯、胆固醇、极低密度脂蛋白（VLDL）及游离脂肪酸增加，且程度与肥胖程度相关，而高密度脂蛋白（HDL）减少。故以后易并发动脉硬化、冠心病、高血压、胆石症等疾病。

3. 蛋白质代谢 肥胖患儿嘌呤代谢异常，血尿酸水平增高，易发生痛风症。

4. 内分泌改变

（1）甲状腺功能：总T_4、游离T_4、总T_3、游离T_3、反T_3、蛋白结合碘、吸^{131}碘率等均正常，下丘脑-垂体-甲状腺轴正常，但受体减少，可能是产热减少的原因。

（2）甲状旁腺激素及维生素D代谢：血清PTH水平升高，25-（OH）D_3及24,25-（OH）$_2D_3$水平升高，可能与肥胖的骨质病变有关。

（3）生长激素：血浆生长激素水平减低，睡眠时生长激素分泌高峰消失，生长激素对低血糖或精氨酸的刺激反应分泌迟钝。但由于IGF_1分泌正常，胰岛素分泌增加，故肥胖儿无明显生长发育障碍。

（4）性激素：青春期女性患者雌激素水平增加，可有月经不调和不孕；男性患者因体内脂肪将雄激素芳香化转变为雌激素，故雌激素水平增高，可有轻度性功能低下、阳痿，但不影响睾丸发育和精子形成。

（5）糖皮质激素：尿17羟类固醇、17酮类固醇及皮质醇均可增加，但血浆皮质醇正常或轻度增加，昼夜规律存在。

（6）胰岛素与糖代谢：高胰岛素血症的同时又存在胰岛素抵抗，致糖代谢异常，可出现糖耐量减低或糖尿病。

【临床表现】 肥胖可发生于任何年龄，但最常见于婴儿期、5～6岁和青春期，并且出现严重症状者多见于青少年期。小儿食欲常旺盛、喜食甜食和含高脂食物。明显肥胖的儿童常有疲乏感。重度肥胖症中，1/3患儿可出现睡眠性呼吸暂停，造成认知能力下降，甚至猝死。极少数严重肥胖者心肺负担加重，且肺换气量减少，造成低氧血症、气急、红细胞增多、心脏扩大或出现充血性心衰，嗜睡甚至死亡，称肥胖-换氧不良综合征（或Pickwickian syndrome）。

体格检查可见患儿皮下脂肪丰满，但分布均匀。乳房部脂肪细胞积聚应与乳房发育相鉴别，后者可触及乳腺组织硬结。腹部膨隆下垂，严重肥胖者胸腹、臀部及大腿皮肤可出现白纹或紫纹；男性患儿因大腿内侧和会阴部脂肪过多，阴茎隐匿在阴阜脂肪垫中而被误诊为阴茎发育不良。因体重过重，走路时两下肢负荷过度可致膝外翻和扁平足。皮肤因皱褶加深，局部潮湿易引起皮肤糜烂、炎症。

由于肥胖儿性发育较早，如骨龄常超前，女孩月经初潮常提前，故最终身高常略低于正常小儿。肥胖儿常有心理障碍，如自卑、胆怯、孤独等。

【实验室检查】 甘油三酯、胆固醇大多增高，严重者血清β白蛋白也增高；常有高胰岛素血症，血清生长激素水平低下，生长激素刺激试验的峰值较正常儿低。肝脏超声波检查常有脂肪肝。

【诊断】

1. 体重超过同性别、同身高参照人群均值10%～19%者为超重；超过20%者可诊断为肥胖症，其中20%～29%者为轻度肥胖；30%～49%者为中度肥胖；超过50%者为重度肥胖。

2. 体质指数（body mass index，BMI）是指体重和身高平方的比值（kg/m^2），是评价肥胖的另一种指标。当BMI > 同年龄、同性别的第95百分位数可诊断肥胖；第85～95百分位数为超重，并具有肥胖的风险。小儿BMI随年龄、性别而有差异。各年龄组男女BMI百分位数见图6-2，6-3。

【鉴别诊断】 单纯性肥胖确诊时须与下列由各种遗传、内分泌、代谢性疾病引起的继发性肥胖鉴别。

1. Prader-Willi综合征 为常染色体显性遗传，与位于15q12的SNRPN基因缺陷有关。1～3岁开始发病，呈周围型肥胖，面部特征为杏仁样眼、鱼样嘴、小鞍状鼻和内眦赘皮，身材矮小，智能低下，手脚小，肌张力低，外生殖器发育不良，到青春期常并发糖尿病。

2. Bardet -Biedl综合征 也称幼稚多指畸形综合征，为常染色体隐性遗传，呈周围型肥胖，1～2岁即开始肥胖，智能轻度低下，视网膜退行性病变，多指趾，性功能减低。

3. Alstrom综合征 常染色体隐性遗传，呈中央型肥胖，2～5岁即开始肥胖，仅男性有性功能减低，视网膜色素变性、失明，神经性耳聋，糖尿病，智商正常。

4. 肥胖性生殖无能综合征（Frohlich syndrome） 继发于下丘脑及垂体病变如肿瘤，其体脂主要分布在颈、颏下、乳房、下肢、会阴及臀部，手指、足趾纤细，身材矮小，低血压、低体温，第二性征延迟或不出现。

5. 其他内分泌疾病 如肾上腺皮质增生症、甲状腺功能减低症、生长激素缺乏症等虽有体脂增多的表现，但均有其特点，故不难鉴别。

【治疗】 治疗的原则是使体脂减少接近其理想状态，同时又不影响儿童身体健康及生长发育。饮食疗法和运动疗法是两项最主要的措施，即通过减少产热能性食物的摄入和增加机体对热能的消耗，以达到体内脂肪不断减少，体重逐步下降的目的。

1. 饮食治疗 由于儿童正处于生长发育的关键时期及治疗的长期性，提供的能量应低于机体的能量消耗又必须能满足基本的营养和能量需要，故应以低脂肪、低碳水化合物和高蛋白膳食方案。应供应优质蛋白质，其量为1.5～2.5g/（kg·d），才能保证在减轻体重的同时肌肉组织不萎缩。为满足小儿食欲，避免饥饿感，应选择体积大、饱腹感明显而热能低的蔬菜类食品和水果。其纤维还可减轻糖类的吸收和胰岛素的分泌，并能阻止胆盐的肠肝循环，促进胆固醇排泄，且有一定的通便作用。同时应保证供给适量的维生素、矿物质和水。

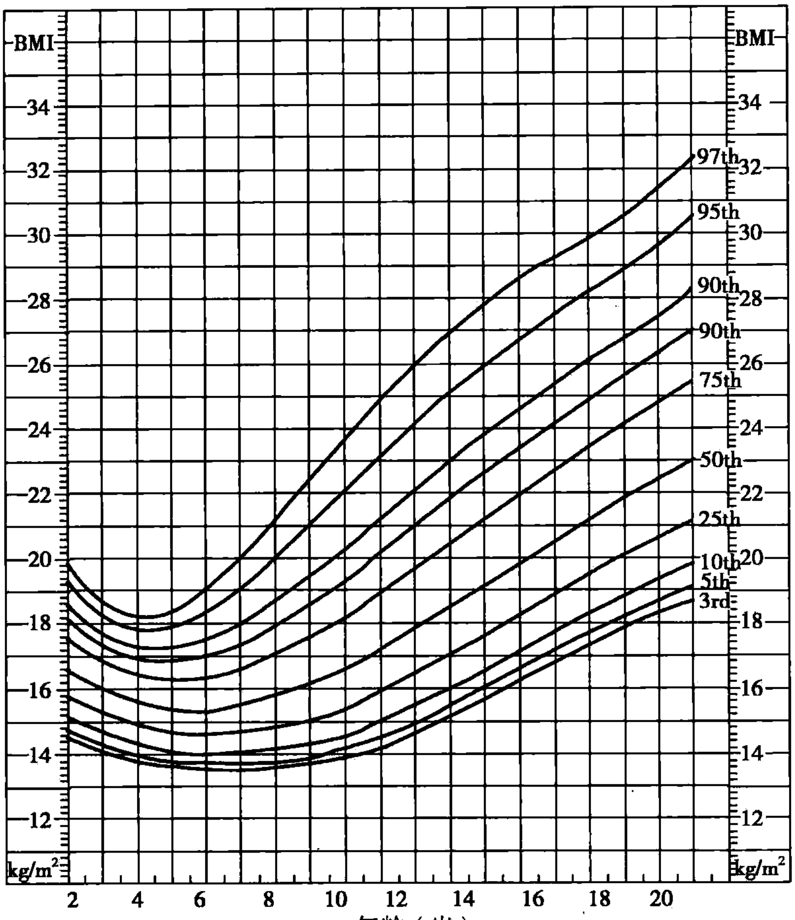


图6-2　2～20岁男童BMI的百分位
（择自2000年美国慢性疾病防治中心）

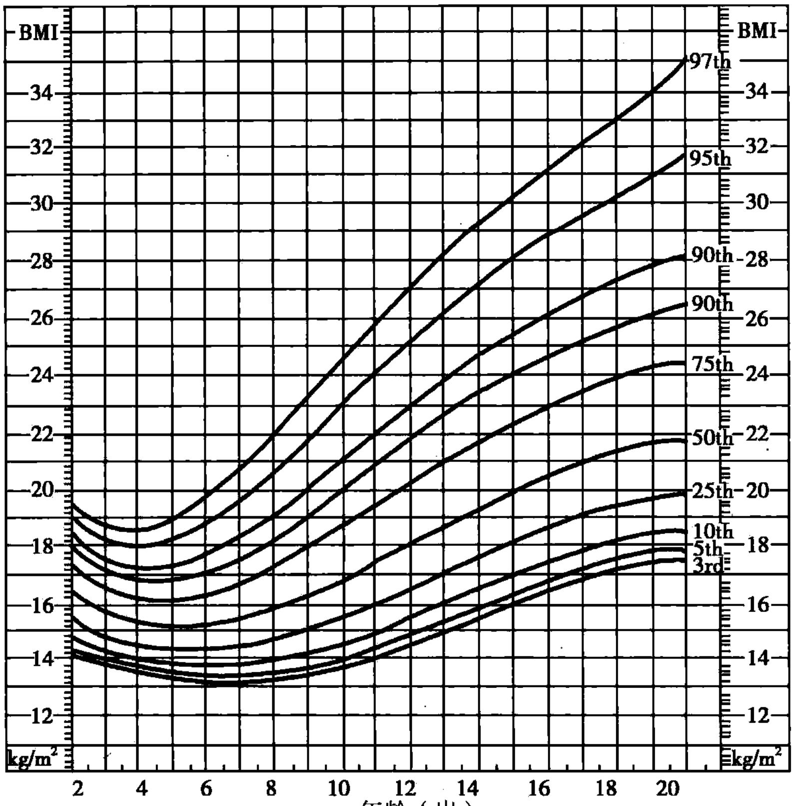


图6-3　2～20岁女童BMI的百分位
（择自2000年美国慢性疾病防治中心）

良好的饮食习惯对减肥具有重要作用，如戒绝晚餐过饱、吃夜宵、吃零食、进食太快的习惯，少吃煎、炸、快餐等高能量食品，避免看电视、玩游戏机时间太长等。

2. 运动疗法　单纯控制饮食不易减轻体重。适量运动能促使脂肪分解，减少胰岛素分泌和脂肪合成，加强蛋白质合成，促进肌肉发育。应鼓励儿童多参加活动，但要避免剧烈运动激增食欲。可选择既有效又易于坚持的运动如晨间跑步、做操、跳绳等，活动量以运动后轻松愉快，不感到疲劳为原则。

同时应经常鼓励儿童增强减肥的信心，帮助儿童建立健康的生活方式，学会自我管理的能力。

3. 药物治疗　一般不主张儿童应用药物降低食欲或增加消耗，因苯丙胺类和马吲哚类等食欲抑制剂以及甲状腺素等类药物疗效不持久且副作用大，故应慎用。

【预防】　母孕期应注意围产期保健，防止胎儿体重过重或宫内生长迟缓。母乳喂养儿发生肥胖者明显低于牛乳喂养者，故应坚持母乳喂养。要宣传肥胖儿不是健康儿的观点，使家长摒弃“越胖越健康”的陈旧观念。自婴儿期就应建立良好的饮食习惯，多参加户外活动。父母肥胖者儿童应定期接受系统的营养监测及指导。

第七节　维生素A缺乏症

维生素A缺乏症（vitamin A deficiency）是指体内维生素A缺乏所致的以眼和皮肤黏膜病变为主的全身性疾病，多见于1～4岁小儿，目前已被明确界定为公共卫生重大营养问题。轻度维生素A缺乏时，仅表现为免疫功能下降而无典型的临床表现，又称“亚临床状态维生素A缺乏”。近年来，我国严重的维生素A缺乏已不多见，但亚临床缺乏仍相当普遍。1995年WHO也将中国列为中度亚临床维生素A缺乏国家，提示该病目前仍是威胁我国儿童健康的主要疾病之一。

【来源和代谢】　维生素A的化学名为视黄醇（retinol），是所有β-紫香酮（β-ionone）衍生物的总称，还包括视黄酯（retinyl ester）、视黄醛（retinal）和视黄酸（retinoic acid）。维生素A原类胡萝卜素（provitamin A carotenoids）是所有类胡萝卜素中具有生物活性β胡萝卜素的总称，以β胡萝卜素为代表。视黄醇存在于动物的肝、脂肪、人乳、全脂奶和蛋黄内；胡萝卜素存在于绿色或黄红色蔬菜和水果中，具有与维生素A相似的化学结构，能在体内转化为维生素A。维生素A和胡萝卜素在小肠中被乳化后由肠黏膜吸收，维生素A为主动吸收，吸收率70%～90%，速率比胡萝卜素快7～30倍。二者在小肠黏膜细胞中经棕榈酸酯化后，以棕榈酸酯在肝储存。肝内维生素A储存量占总量的90%～95%。当周围靶组织需要维生素A时，肝中维生素A棕榈酸酯经酯酶水解为视黄醇，与视黄醇结合蛋白（retinal binding protein，RBP）结合，再与前白蛋白（prealbumin，PA）结合，形成维生素A- RBP- PA复合体后释放入血，经血行转运至靶组织，转运过程中需要锌。靶组织细胞膜上的RBP特殊受体与RBP结合，并将维生素A释放至细胞内。维生素A在体内氧化后转变为视黄酸，后者是维生素A在体内发挥多种生物作用的重要活性形式。

【生理功能】　维生素A在维持人体正常代谢、细胞分化、生殖、视觉及抗感染等多种生理功能中发挥重要作用。

1. 构成视觉细胞内的感光物质　视网膜杆细胞中含有视紫红质，是一种光受体色素，对弱光敏感，是由11-顺式视黄醛和视蛋白结合而成，为暗视觉所必需物质。当视紫红质被光照射时，11-顺式视黄醛转变成全反式视黄醛并与视蛋白分离。在此过程中感光细胞超极化，刺激视神经形成视觉。与视蛋白分离的全反式视黄醛经还原为全反式视黄醇，再经一系列酶的作用重新转变成11-顺式视黄醛，可在暗光下与视蛋白结合再次形成视紫红质。并非所有与视蛋白分离的视黄醛均可反复使用形成视紫红质，故必须持续补充充足的维生素A才能维持视紫红质的合成和整个暗光视觉过程。当维生素A缺乏时对暗光的敏感度降低，出现暗适应差及夜盲症。

2. 维持全身上皮细胞的正常结构和功能　维生素A是调节糖蛋白合成的一种辅酶，为细胞分化、

视黄酸应答的基因激活以及膜的稳定性所必需。缺乏时典型改变为基底细胞增生，过度角化、复层鳞状上皮形成，并失去正常的分泌功能，脱落的细胞可引起管腔阻塞。病变以眼结合膜、角膜最显著，其次为呼吸道、泪腺和泌尿道黏膜。皮肤有角化丘疹，皮脂腺萎缩，汗腺减少，局部防御功能降低。

3. 促进生长和骨骼发育　促进硫酸软骨素等黏多糖合成和骨的代谢，缺乏时长骨形成和牙齿发育障碍；调节骨钙素生成，促进腺苷酸和生长激素分泌，在控制肌肉骨骼系统的发育中发挥激素样作用。

4. 促进生长发育和生殖功能　调节300多种基因的表达调控，对于胎盘发育、精子生成以及多种组织和细胞的生长发育起重要作用。如缺乏可造成心、脑、肺、泌尿生殖系统等先天畸形。

5. 调节免疫功能　维生素A通过其在细胞核内的特异性受体-视黄酸受体调控靶细胞基因的相应区域，从而促进免疫细胞产生抗体的能力以及细胞的免疫功能。缺乏时机体免疫功能下降，易患呼吸道和消化道感染。

6. 影响造血功能　维生素A可通过刺激幼红细胞分化、促进抗感染、动员铁进入红细胞系等多种渠道影响红细胞生物学代谢。维生素A还可促进血小板生成素水平上升和血小板增加而影响血小板生成。

7. β胡萝卜素能减轻卟啉病患儿对光的敏感性，从而减轻症状。

【病因】

1. 先天储存不足　维生素A和胡萝卜素不易通过胎盘，因此，胎儿维生素A储存量均甚少。初生婴儿肝脏维生素A浓度仅为成人的1/10，初乳和配方乳喂养后，其含量可迅速提高。另外，新生儿血浆中视黄醇结合蛋白仅为成人一半，因此小婴儿如不注意补充，极易引起维生素A缺乏。

2. 摄入不足　长期食用缺乏维生素A和胡萝卜素的膳食。

3. 吸收障碍　维生素A是脂溶性维生素，小肠中足够的胆汁和脂肪量是维生素A和胡萝卜素吸收良好的重要条件，因此，慢性肠道疾病、肝胆胰疾病、长期低脂饮食、脂肪吸收障碍综合征等可致维生素A缺乏。肿瘤、泌尿系统疾病或慢性感染性疾病可致维生素A排泄增加，也影响维生素A的消化、吸收和贮存。

4. 需要增加　早产儿、各种急、慢性传染病，尤其是麻疹、结核病等长期发热性疾病，或肿瘤等，机体对维生素A的需要量增多，导致相对缺乏。

5. 代谢障碍　由于高蛋白膳食能增加维生素A的利用，胡萝卜素在小肠黏膜和肝细胞内转变成维生素A过程中需要锌参与，因此，缺乏蛋白质和锌可影响维生素A的转运和利用。肝病、甲状腺功能低下、糖尿病及先天性胡萝卜素转变成维生素A障碍时，维生素A缺乏而血中胡萝卜素增多，引起皮肤黄染而巩膜不黄。

【临床表现】

1. 眼部　眼部病变是维生素A缺乏最早出现的症状，并且逐渐进展：①初为暗适应时间延长，随后在暗光下视力减退，黄昏时视物不清，继之发生夜盲症（night blindness）；②当上述症状持续数周后，由于杯状细胞分泌黏液减少以及脱落的上皮细胞堵塞泪腺管，出现眼泪减少，眼干而不适，故本病又称干眼病（xerophthalmia）。眼结膜和角膜失去光泽和弹性，眼球向两侧转动时可见球结膜皱褶，形成与角膜同心的皱纹圈，在近角膜旁有泡沫状银灰色斑块，即毕脱斑（Bitot spot）；③角膜因干燥、混浊而软化，即角膜软化症（keratomalacia），甚至形成溃疡，易继发感染，愈合后可留下白斑，影响视力；重者可发生角膜穿孔、虹膜脱出以至失明。

2. 皮肤及其他上皮功能异常　皮肤症状多见于年长儿，可单独出现而无眼部症状。皮肤干燥、脱屑，角化增生。角化物充塞于毛囊并突出于皮面，状似“鸡皮”，触之有粗砂样感；皮损多发生在肩部、臀部及四肢的伸面。咽扁桃体、支气管、肺组织及消化道等黏膜内的粘蛋白生成减少，导致相应部位的疼痛，并易受细菌侵袭，发生呼吸道、消化道及泌尿道感染。毛发干枯，易脱落，指（趾）甲脆薄多纹，易折断。

3. 生长发育障碍　患儿体格和智能发育轻度落后，常伴营养不良、贫血和其他维生素缺乏，牙釉质发育不良，易剥落，失去光泽，发生龋齿。

4. 亚临床状态　是指体内维生素A贮存下降或基本耗竭，血浆或组织中维生素A水平处于正常低值水平或略低于正常水平，早期临床上无上述典型的维生素A缺乏临床表现，而出现其他非特异的表现，如反复上呼吸道、消化道感染，缺铁性贫血等。

【诊断】　根据维生素A缺乏病史及眼部和皮肤表现，本病诊断并不困难，下列检查有助于诊断早期可疑病例或亚临床维生素A缺乏：

1. 血浆维生素A浓度　正常婴幼儿血浆维生素A浓度为300～500μg/L，年长儿和成人为300～800μg/L；当< 200μg/L可诊断维生素A缺乏，200～300μg/L为亚临床状态缺乏可疑。可行相对剂量反应试验（relative-dose-response test，RDR test）进一步确诊。RDR测定方法为先测空腹血浆维生素A浓度为（A_0），然后随早餐服维生素A 450μg，5小时后于午餐前复查血浆维生素A（A_5），将数值代入公式：RDR=（A_5 － A_0）/A_5 × 100%，所得RDR值可提示肝维生素A储备。如RDR值> 20%，证明肝脏维生素A储备< 70μmol/（20mg）/kg，可确诊为亚临床维生素A缺乏。

2. 血浆RBP测定　血浆RBP水平能比较敏感地反映体内维生素A营养状况，低于正常水平提示维生素A缺乏可能。

3. 暗适应检查　由眼科医师用暗适应计和视网膜电流变化检查。如暗光视觉异常，有助于诊断，但不适用于婴幼儿，且锌和蛋白质缺乏暗适应时间也可延长。

4. 尿液脱落细胞检查　加1%甲紫于新鲜中段尿，摇匀计数尿中上皮细胞。如无泌尿道感染，大于3个/mm^3为异常，有助于维生素A缺乏诊断，找到角化上皮细胞具有诊断意义。

【治疗】

（一）一般治疗　包括祛除病因，治疗并存的营养缺乏症，以及给予富含维生素A和胡萝卜素的食物。

（二）维生素A治疗

1. 亚临床状态维生素A缺乏：一天口服维生素A1500μg（1μg ＝ 3.3IU）即可。

2. 有症状者：轻症维生素A缺乏且消化吸收功能良好者可口服维生素A制剂7500～15000μg/d，分2～3次服用，2天后减量为1500μg/d。有眼症或吸收障碍者可先深部肌注油剂维生素A7500μg/d（每支维生素AD注射剂含维生素A7500μg和维生素D62.5μg），5天后改口服维生素A1500μg/kg，直至痊愈。夜盲可于治疗2～3天后恢复，干眼症状3～5天消失，角膜病变亦迅速好转，皮肤角化则较慢，约需1～2个月方能恢复。治疗中应注意避免维生素A过量而中毒。

（三）眼部局部治疗　有干眼病时双眼同时滴消毒的鱼肝油及0.25%氯霉素眼药水，或红霉素眼药膏防止继发感染；有角膜溃疡者可加滴1%阿托品扩瞳以防止虹膜脱出及粘连。治疗及护理时动作要轻柔，以免角膜穿孔。

【预防】　应供给富含维生素A的食物，婴儿每天至少应接受维生素A500μg，年长儿应接受维生素A600～1500μg或胡萝卜素；维生素A缺乏地区产妇分娩后应补充维生素A30000μg；患有慢性消化紊乱、麻疹及结核等消耗性疾病的小儿每天应补充维生素A1500～3000μg。对维生素A缺乏症高发地区的小儿，可采取每隔半年一次性口服维生素A的预防措施：6月以下婴儿每次给维生素A17000μg，6月～12月婴儿每次给33000μg，大于12月儿童每次给66000μg。上述预防措施可使小儿干眼病、呼吸道及消化道疾病的发病率及死亡率明显降低。

【附】　维生素A过多症和胡萝卜素血症

维生素A摄入过多可引起维生素A过多症（hypervitaminosis A）或中毒（vitamin A toxicity）。维生素A过多可降低细胞膜和溶酶体膜的稳定性，导致细胞膜受损、组织酶释放，引起皮肤、骨骼、脑、肝等多脏器病变。分急性、慢性两型：

1. 急性型 婴幼儿一次摄入维生素A 100 000μg以上即可发生急性中毒。如一次性大量摄入富含维生素A的食物，如鱼、鸡、北极熊、鲨鱼、鳕鱼或大比目鱼的肝脏；或意外服用大剂量维生素A、D制剂。

症状多在1天内突然发生，表现为恶心、呕吐、嗜睡或过度兴奋、头痛等颅压增高症状，小婴儿可有前囟隆起。皮肤可红肿、继而脱皮，以掌、跖部最明显。停维生素A后数日内症状好转。血清维生素A浓度剧增，> 2.56μmol/L可确诊。

2. 慢性型 较急性型多见。连续每日摄入过量维生素A数周或数月可致慢性中毒，但中毒剂量个体差异很大。通常婴幼儿每天摄入维生素A15 000 ~ 30 000μg超过6个月即可引起中毒；但也有报道每天仅服7500μg1个月发生中毒者。首先表现为食欲下降，体重减轻，继之出现皮肤干燥、瘙痒、脱屑，口角皲裂，毛发干枯、脱发，烦躁不安，骨骼、肌肉疼痛，尤其是四肢长骨，伴有局部肿胀、压痛，但不红，活动受限。也可出现颅压增高、肝大，颅骨软化和掌、跖脱皮常见。X线检查显示长骨皮质增生，骨膜增厚，尤其是骨干中部。血清维生素A浓度升高，钙浓度升高或肝硬化偶有发生。

根据摄入过量维生素A史，症状和体征，诊断并不困难。如有血清维生素A浓度升高以及典型的骨X线改变，可确诊。

一旦确诊，应立即停服维生素A制剂和富含维生素A的食物。临床症状1 ~ 2周迅速好转，血清维生素A浓度升高可维持数月，骨骼病变恢复则需数月或数年。

3. 胡萝卜素血症 摄入过多富含胡萝卜素食物（如胡萝卜、南瓜、橘子等），大量胡萝卜素不能充分迅速在小肠黏膜细胞中转化为维生素A，以致血中胡萝卜素水平明显增高。当血清胡萝卜素含量高达4.7 ~ 9.3μmol/L时（正常为1.9 ~ 2.7μmol/L），可引起黄色素沉着在皮肤和皮下组织内，引起皮肤颜色发黄，以鼻尖、鼻唇皱襞、前额、手掌和足底部位明显，但巩膜和小便不黄，也无其他症状。停止大量食入富含胡萝卜素食物后，胡萝卜素血症可在2 ~ 6周内逐渐消退。无需特殊治疗。肝脏疾病、糖尿病、甲低、先天性酶（把维生素A原转变成胡萝卜酶）缺乏者易感。

第八节 营养性维生素D缺乏性佝偻病

营养性维生素D缺乏性佝偻病（rickets of vitamin D deficiency）是由于儿童体内维生素D不足引起钙磷代谢失常的一种全身慢性营养性疾病。其主要特征为正在生长的长骨干骺端或骨组织矿化不全，或骨质软化症，多见于2岁以内婴幼儿。近年来，我国严重的营养性维生素D缺乏性佝偻病发病率已逐年降低，但轻、中度佝偻病发病率仍较高。

【维生素D的来源及代谢】 人类通过内源性和外源性两种途径获得维生素D。皮肤中7-脱氢胆固醇在日光中紫外线照射下经光化学作用转变为胆骨化醇（cholecalciferol），即内源性维生素D_3，为人类维生素D的主要来源。外源性维生素D从食物中获得，有来源于植物和动物两种，其生理作用基本相同。动物体中含维生素D_3；植物中麦角固醇（ergosterol ）在植物油及酵母中含量丰富，不被人体所吸收，经紫外线照射后才变为可被人体吸收的麦角骨化醇（calciferol），即维生素D_2。食物中维生素D在胆盐作用下，在小肠刷状缘经淋巴管吸收入血；皮肤合成的维生素D_3直接进入血循环。这两种形式的维生素D在人体均无生物活性，它们进入血循环后即与血浆中的维生素D结合蛋白（DBP）相结合后被转运、贮存于肝脏、脂肪、肌肉等组织内。维生素D在体内须经过两次羟化作用后始能发挥生物效应：首先经肝细胞微粒体和线粒体中的25-羟化酶作用生成25-羟胆骨化醇（25-hydroxycholecalciferol，25-（OH）D_3），25-（OH）D_3从肝脏释放入血，是维生素D在人体血循环的主要形式，常作为评估个体维生素D营养状况的检测指标。25-（OH）D_3仅有微弱的抗佝偻病作用，必须与α-球蛋白结合，再转移至肾，经近端小管上皮细胞线粒体内的1α-羟化酶（属细胞色素P450混合功能氧化酶）作用下，再次羟化转变成1,25-二羟胆骨化醇（1, 25-dihydroxycholecalciferol，1,25-（OH）$_2D_3$）。1,25-（OH）$_2D_3$生

物活性约为25-（OH）D_3的100～200倍，其受体存在于大部分组织，但其主要的靶器官是肠、肾和骨。1,25-（OH）$_2D_3$已作为一种类固醇激素，肾脏起内分泌腺的功能，维生素D_3是一种激素前体，而DBP是维生素D内分泌系统运行中的一个关键成分——其携带维生素D及所有维生素D代谢产物到达各种靶器官。

【维生素D内分泌系统的调节】 机体主要通过严格控制肾脏1α-羟化酶活性来调控维生素D内分泌系统。1,25-（OH）$_2D_3$、甲状旁腺素（PTH）、降钙素和血清钙、磷浓度是主要调节因子。①婴儿血中1,25-（OH）$_2D_3$血浓度过高时可通过负反馈机制抑制25-OH D在肝内羟化和1,25-（OH）$_2$ D_3在肾脏羟化过程；②PTH促进1-α羟化过程，增加1,25-（OH）$_2D_3$的合成；③低钙或高钙血症可刺激PTH分泌增加或减少而间接促进或抑制1,25-（OH）$_2D_3$合成；④低血磷可直接增加血浆1,25-（OH）$_2D_3$浓度。⑤生长激素、胰岛素和雌激素等也有促进1,25-（OH）$_2$ D_3合成的作用。

【1,25-（OH）$_2D_3$的生理功能】 在正常情况下，血循环中的1,25-（OH）$_2D_3$约85%与DBP相结合；约15%与白蛋白结合，仅0.4%以游离形式存在而对靶细胞发挥其生物效应。1,25-（OH）$_2D_3$是维持钙、磷代谢平衡的主要激素之一，主要通过对肠、肾、骨等靶器官的作用发挥其抗佝偻病的生理功能：①促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白（Calbindin，CaBP），促进钙、磷从肠道吸收，促使骨钙沉积；②增加肾小管对钙、磷重吸收，特别是磷的重吸收，提高血钙磷浓度，有利于骨的矿化作用；③促进成骨细胞增殖和破骨细胞分化，直接影响钙、磷在骨的沉积和重吸收；④与PTH、降钙素一起在维持体液和组织的钙、磷内环境中起主要作用。

【病因】

（一）日照不足 只要经常接受日照，维生素D就能内源性生成而不会缺乏。但大多数地域的自然阳光紫外线波长为296～310nm，不能通过普通玻璃窗；婴幼儿缺乏户外活动；大城市高大建筑阻挡了日光照射；大气污染如烟雾、尘埃可吸收部分紫外线，均使内源性维生素D生成不足。冬季日照时间短，紫外线较弱，故本病冬春季多见；我国北方冬季较长，佝偻病患病率明显高于南方。

（二）维生素D摄入不足 婴儿饮食中维生素D含量甚少，不能满足需要．牛乳中钙磷含量虽高，但比例不适合不利于吸收；谷类、蔬菜和水果中含量几乎微乎甚微，且不易吸收；肉或鱼中维生素D含量也甚少。人乳中钙磷比例适宜且利于钙的吸收，但如不经常户外活动也会维生素D缺乏。蛋黄、动物肝脏和婴儿配方奶粉维生素D含量较多。

（三）生长过速 骨骼生长速度与维生素D和钙的需要量成正比。早产或双胎婴儿体内贮存的维生素D不足，且出生后生长速度较足月儿快，易发生本病。

（四）疾病因素 肝胆、胃肠道慢性疾病，如婴儿肝炎综合征、先天性胆道狭窄或闭锁、脂肪泻、胰腺炎、慢性腹泻等均影响维生素D和钙磷的吸收、利用，严重肝、肾疾病亦可致维生素D羟化障碍、生成量不足而引起佝偻病。

（五）药物影响 长期服用苯妥英钠、苯巴比妥等抗惊厥类药物可激活肝细胞微粒体氧化酶系统的活性，加速维生素D和25-（OH）D_3分解成无活性的代谢产物；糖皮质激素能拮抗维生素D对钙的转运而导致佝偻病。

【发病机制】 维生素D缺乏性佝偻病是机体为维持血钙水平而对骨骼造成的损害。骨骼是重要的、易被利用的钙源，以维持细胞外液钙浓度正常。维生素D缺乏造成肠道吸收钙、磷减少，血钙水平降低，以致甲状旁腺功能代偿性亢进，PTH分泌增加以动员骨钙释出使血清钙浓度维持在正常或接近正常水平；但PTH同时也抑制肾小管重吸收磷，使尿磷排出增加、血磷降低（图6-4）。当血清钙、磷浓度不足时，骺软骨正常生长和钙化受阻，软骨细胞失去增殖、分化和凋亡的正常程序；钙化管排列紊乱，使长骨钙化带消失，骺板失去正常的形态，参差不齐；骨基质不能正常矿化，成骨细胞代偿增生，碱性磷酸酶分泌增加，新形成、未钙化的骨样组织堆积于干骺端，骺端增厚，

向两侧膨出，形成临床所见的肋骨“串珠”和“手足镯”等征。骨膜下骨矿化不全，成骨异常，骨皮质渐为不坚硬的骨样组织代替，骨膜增厚，骨质疏松，容易受肌肉牵拉和重力影响而发生弯曲变形，甚至病理性骨折；颅骨骨化障碍表现为颅骨变薄和软化、颅骨骨样组织堆积出现“方颅”。

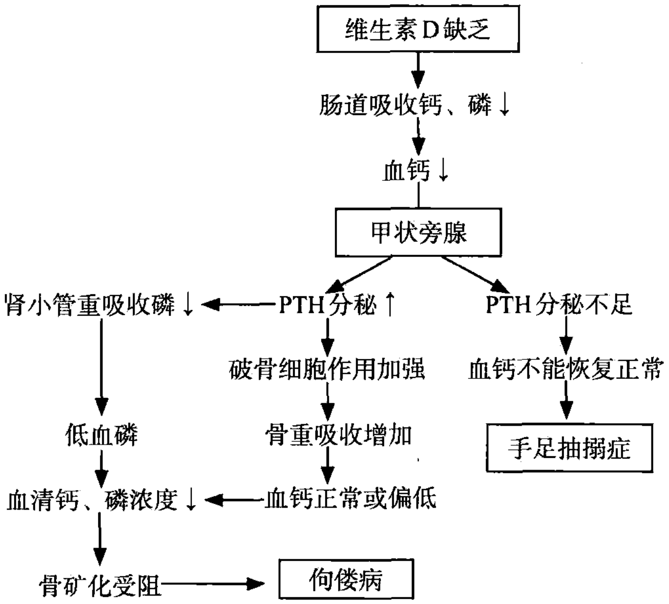


图6-4　维生素D缺乏性佝偻病和手足搐搦症的发病机制

【临床表现】　常见于3月～2岁婴幼儿，尤其是小婴儿。主要表现为生长最快部位的骨骼改变、肌肉松弛及神经兴奋性改变。因此年龄不同，临床表现也不同。佝偻病的骨骼改变常在维生素D缺乏数月后出现，患有骨软化症的乳母哺喂儿可在生后2月内即出现佝偻病症状。重症佝偻病常伴有消化、心肺功能障碍，并可影响动作和智能发育及免疫功能。维生素D缺乏性佝偻病儿童期罕见。佝偻病在临床上分期如下：

（一）初期（早期）　多见于6个月以内、尤其3个月以内小婴儿。主要表现为神经兴奋性增高，如激惹、烦闹、睡眠不安、夜间啼哭，汗多且与室温无关，尤其是头部，刺激头皮而摇头擦枕出现枕秃。上述非特异性症状可作为临床早期诊断的参考依据。此期骨骼改变不明显，骨骼X线可正常，或钙化带稍模糊，血清25-（OH）D_3下降，PTH升高，血钙浓度正常或稍低，血磷降低，碱性磷酸酶正常或稍高，此期可持续数周或数月，若未经适当治疗，可发展为激期。

（二）活动期（激期）　除初期症状外，主要表现为骨骼改变和运动功能发育迟缓。

1. 骨骼病变

（1）头部：因小儿身体各部骨骼的生长速度随年龄不同而异，故不同年龄有不同骨骼表现。①颅骨软化：由于6月以内婴儿头颅发育最快，故是佝偻病最早出现的体征。检查者用双手固定婴儿头部，指尖稍用力压颞部或枕骨中央部位时，可有压乒乓球样的感觉，故称“乒乓头”。<3个月的低出生体重儿近骨缝周围颅骨软化为正常现象；②方颅：多见于8～9个月以上的婴儿，额骨和顶骨双侧骨样组织增生呈对称性隆起形成“方盒状”头形（从上向下看），严重时呈鞍状或十字状头形，方颅应与前额宽大的头形区别；③前囟闭合延迟：严重者可迟至2～3岁，头围也较正常增大；④乳牙萌出延迟：可迟至10个月甚至1岁多方出牙，3岁才出齐，有时出牙顺序颠倒，或牙釉质发育差，易患龋齿，甚至可影响到恒牙钙化。恒牙的门齿、犬齿和第一磨牙常表现为釉质发育差。

（2）胸部：改变多见于1岁左右婴儿。①肋骨串珠：又称佝偻病串珠（rachitic rosary），肋骨和肋软骨交界处因骨样组织堆积膨大而形成钝圆形隆起，以两侧第7～10肋最明显，上下排列如串珠状，因膨大的肋软骨也向胸腔内隆起而压迫肺组织，故患儿易患肺炎；②鸡胸及漏斗胸：由

于肋骨骺部内陷，以致胸骨向前突出，形成鸡胸；如胸骨剑突部向内凹陷，则形成漏斗胸；③肋膈沟：由于膈肌附着处的肋骨受牵拉而内陷形成的一道横沟，又称郝氏沟（Harrison groove），卧位时尤其明显。上述胸廓病变均会不同程度影响呼吸功能，并发呼吸道感染，甚至肺不张。

（3）四肢：①佝偻病手足镯：多见于6个月以上患儿。手腕、足踝部可形成钝圆形环状隆起；②下肢畸形：见于能站立或行走的1岁左右婴儿。由于骨质软化与肌肉关节松弛，婴儿双下肢因负重可出现股骨、胫骨、腓骨弯曲，形成严重膝内翻（"O"形）或膝外翻（"X"形）畸形，有时有"K"形样下肢畸形。长骨可发生青枝骨折。正常1岁以内婴儿亦可有生理性弯曲和轻微的姿势变化，如足尖向内、或向外等，以后会自然矫正，须予以鉴别。

（4）脊柱：患儿在会坐和站立后，因韧带松弛可致脊柱后凸畸形，严重患儿可伴有骨盆畸形，造成生长迟缓，女孩成年后怀孕可造成难产。

2. 肌肉改变　由于低血磷所致肌肉中糖代谢障碍，引起全身肌肉松弛、乏力、肌张力降低，坐、立、行等运动功能发育落后，腹肌张力低下、腹部膨隆如蛙腹。

3. 其他　重症患儿神经系统发育迟缓，表情淡漠，语言发育落后，条件反射形成缓慢；免疫力低下，易合并感染及贫血。

4. 血生化及骨X线改变　此期生化检测除血清钙稍低外，其余指标改变更加显著；X线长骨片显示骨骺端钙化带消失，呈杯口状、毛刷状改变；骨骺软骨带增宽（$>2mm$），骨质疏松，骨皮质变薄，可有骨干弯曲畸形或青枝骨折，骨折可无临床症状。

（三）恢复期　患儿经治疗或日光照射后，临床症状和体征逐渐减轻、消失；血清钙、磷、PTH 、25-OHD_3浓度逐渐恢复正常，碱性磷酸酶约需1～2个月降至正常水平；骨骺X线影像在治疗2～3周后有所改善，出现不规则的钙化线，以后钙化带致密增宽，骨质密度逐渐恢复正常。

（四）后遗症期　少数重症佝偻病可残留不同程度的骨骼畸形或运动功能障碍，多见于>2岁的儿童。临床症状消失，血生化正常，骨骼X线摄片干骺端病变消失。

【诊断】　根据维生素D摄入不足或日光照射缺乏史，佝偻病的临床症状和体征，结合血生化及骨骼X线检查可做出诊断。血清钙正常或降低，血磷$<40mg/dl$，血清碱性磷酸酶$>500IU/dl$（正常儿童$<200IU/dl$），尿cAMP浓度升高。25-(OH)D_3是维生素D_3在血浆中的主要存在形式，其正常值为25～125nmol/L（10～50ng/ml），佝偻病早期血清25-（OH）D_3即明显降低，维生素D_3治疗时则升高，当$<8ng/ml$时可诊断本病，是最为可靠的诊断指标。但一般医院无条件进行该项检测，因此，多以血生化及骨骼X线检查进行诊断。

【鉴别诊断】　本病需与以下疾病鉴别。

（一）脑积水　除头围增大外，前囟饱满紧张、骨缝分离，甚至两眼向下呈落日状，伴有智力和动作发育落后。头颅B超、CT可确诊。

（二）软骨营养不良　为遗传性软骨发育障碍。多因出生时即有头大、前额突出、四肢及手指短粗，五指齐平，腰椎前突、臀部后突等特殊面容和体态而行骨骼X线检查发现特征性改变（如长骨粗短弯曲，干骺端变宽，呈喇叭口状，但轮廓光整，部分骨骺可埋入扩大的干骺端中）而确诊。

（三）与其他病因所致的佝偻病的鉴别（见表6-8）

1. 低血磷性抗维生素D佝偻病，又称家族性低磷血症　本病多为X连锁遗传病，基因定位于Xp22.1-p22.2，少数为常染色体隐性遗传，也有散发病例。原发缺陷为肾小管重吸收磷和25-（OH）D_3羟化过程障碍。佝偻病症状多发生在1岁以后，2～3岁后仍有活动性佝偻病表现。血钙多正常，血磷明显降低，尿磷增加。对常规治疗剂量维生素D无效，需同时口服磷，且每日需给维生素D_3 0.05～0.25μg，或1,25（OH）$_2D_3$ 0.5～1.5μg /d。

2. 远端肾小管性酸中毒　为远曲小管泌氢不足，大量钠、钾、钙从尿中丢失，导致继发甲状旁腺功能亢进，骨质脱钙及佝偻病体征，且维生素D疗效不显著。患儿骨骼畸形明显，身材矮小，代谢性酸中毒，多尿，碱性尿（尿$pH>6$），血钙、磷、钾均低，血氯高，且伴低钾症状。

表6-8 各型佝偻病的实验室检查

病名	血清						氨基酸尿	其他
	钙	磷	碱性磷酸酶	25-（OH）D_3	1,25-（OH）$_2D_3$	甲状旁腺素		
维生素D缺乏性佝偻病	正常（或↓）	↓（或正常）	↑（或正常）	↓	↓	↑（或正常）	（-）	
低血磷性抗维生素D佝偻病	正常	↓	↑	正常（或↑）	正常（或↓）	正常	（-）	尿磷↑
远端肾小管性酸中毒	正常（或↓）	↓	↑	正常（或↑）	正常（或↓）	正常（或↑）	（-）	碱性尿、高氯低钾
维生素D依赖性佝偻病								
Ⅰ型	↓	↓	↑	↑	↓	↑	（+）	
Ⅱ型	↓	↓	↑	正常	↑	↑	（+）	
肾性佝偻病	↓	↑	正常	正常	↓	↑	（-）	等渗尿、氮质血症、酸中毒

3. 维生素D依赖性佝偻病　常染色体隐性遗传，分两型：Ⅰ型为肾脏1-羟化酶缺陷，致25-（OH）D_3转变为1,25-（OH）$_2D_3$过程发生障碍，血中25-（OH）D_3浓度增高；Ⅱ型为靶器官1,25-（OH）$_2D_3$受体缺陷，血中1,25-（OH）$_2D_3$浓度增高。两型在临床上均表现为重症佝偻病，血清钙、磷显著降低，碱性磷酸酶明显升高，并继发甲状旁腺功能亢进。Ⅰ型患儿可有高氨基酸尿症；Ⅱ型患儿的一个重要特征为脱发。

4. 肾性佝偻病　先天或后天原因所致的慢性肾功能障碍均会导致血钙低，血磷高等钙磷代谢紊乱。甲状旁腺功能继发性亢进使骨质普遍脱钙，骨骼呈佝偻病改变。体征多于幼儿后期逐渐明显，形成侏儒状态。

【治疗】　目的在于控制病情活动、防止骨骼畸形。

1. 维生素D制剂　①口服法：维生素D每日50～100μg（2000～4000 IU），或1,25-（OH）$_2D_3$ 0.5～2.0μg，视临床和X线骨片改善情况于2～4周后改为维生素D预防量（每日10μg（400 IU））。需大剂量长期服用维生素D制剂时，不宜用鱼肝油，以防维生素A中毒。②突击疗法：大剂量治疗应有严格的适应证。重症佝偻病、或无法口服者可一次肌肉注射维生素$D_3$7500～15000μg，2～3个月后口服预防量。治疗一个月后应复查疗效，如临床表现、血生化检测和骨骼X线改变无恢复征象，应与维生素D依赖性佝偻病鉴别。

2. 钙剂　维生素D治疗期间应同时补充钙剂。

3. 对已有严重骨骼畸形的后遗症期患儿应加强体格锻炼，可采用主动或被动运动方法矫正。胸部畸形可作俯卧位抬头展胸运动。下肢畸形可作肌肉按摩（O形腿按摩外侧肌，X形腿按摩内侧肌），增加肌张力，以纠正畸形。严重骨骼畸形可考虑外科手术矫治。

【预防】

1. 充足的日光照射即可保证体内的25-（OH）D_3和1,25-（OH）$_2D_3$浓度正常。因此，孕妇应多作户外运动，饮食应含丰富的维生素D、钙、磷和蛋白质等营养物质，防止胎儿宫内维生素D储存不足。

2. 处于生长发育高峰的婴儿应采取综合性预防措施，即保证一定时间的户外活动和给予预防量的维生素D和钙剂并及时添加辅食。新生儿生后2周应每日给予预防剂量维生素D10μg（400 IU），至2岁；夏季日光充足、户外活动多，可暂停服用或减量。早产儿、低出生体重儿或双胎每日应给予维生素D20μg（800IU），3个月后改预防剂量。

【附1】 维生素D缺乏性手足搐搦症

维生素D缺乏性手足搐搦症（tetany of vitamin D deficiency）是由于维生素D缺乏至血中钙离子降低，而出现惊厥、手足肌肉抽搐或喉痉挛等神经肌肉兴奋性增高症状，多见于6月以下小婴儿。目前由于维生素D缺乏预防工作普及，维生素D缺乏性手足搐搦症发病率已逐年下降。

【病因和发病机制】 维生素D缺乏时，血钙下降而甲状旁腺不能代偿性分泌增加，则低血钙不能恢复，一般血清总钙量 < 1.75 ~ 1.88mmol/L（7 ~ 7.5mg/dl）、或钙离子 < 1.0mmol/L（4mg/dl）时即可导致神经肌肉兴奋性增高，出现手足抽搐、喉痉挛、甚至全身性惊厥等症状。

正常血清钙分为可弥散钙（diffusible calcium，约占总钙的60%）和非弥散钙。可弥散钙中80%（约占血清总钙量的46% ~ 50%）呈离子状态，其生理功能最重要；大部分非弥散钙与白蛋白结合，其余部分与球蛋白结合。血清钙离子浓度受下列因素影响：①血H^+浓度：血H^+浓度高时，与蛋白质结合的钙减少，离子钙增加；碱中毒时则相反；②血浆蛋白浓度：血浆蛋白增加时，结合钙增多，总钙量增加，但离子钙减少；③血磷浓度：血磷增加时抑制25（OH）D_3转化为1,25-（OH）$_2D_3$，血钙离子减少。

【临床表现】 主要为手足抽搐、喉痉挛和惊厥，患儿常同时伴有不同程度的佝偻病表现。

1. 惊厥 为最常见发作形式。患儿突然发生四肢抽动，两眼上窜，面肌颤动，神志不清，发作时间可短至数秒钟、或长达数分钟以上，发作时间长者可伴口周发绀；发作停止后，意识恢复，精神萎靡而入睡，醒后活泼如常。可数日发作1次、或1日数次，甚至多至1日数10次；一般不发热，发作轻时仅有短暂的眼球上窜和面肌抽动，神志清楚。

2. 手足抽搐 见于较大婴幼儿，突发手足强直痉挛，双手腕部屈曲、手指伸直、拇指内收掌心，足部踝关节伸直，足趾同时向下弯曲。

3. 喉痉挛 婴儿多见，喉部肌肉及声门突发痉挛，呼吸困难，严重者可发生窒息、发绀、严重缺氧甚至死亡。

4. 隐性症状 不发作时可通过刺激神经肌肉而引出下列体征：①面神经征（Chvostek sign）：以手指尖或叩诊锤轻击患儿颧弓与口角间的面颊部（第7颅神经孔处），引起眼睑和口角抽动者为阳性，新生儿期可呈假阳性；②腓反射（peroneal reflex）：以叩诊锤骤击膝下外侧腓神经处可引起足向外侧收缩者即为腓反射阳性；③陶瑟征（Trousseau sign）：以血压计袖带包裹上臂，使血压维持在收缩压与舒张压之间，5分钟之内该手出现痉挛状属阳性。

【诊断和鉴别诊断】 婴幼儿突发无热惊厥，且反复发作，发作后神志清醒、无神经系统体征，结合佝偻病病史和体征，总血钙 < 1.75 ~ 1.88mmol/L，或离子钙 < 1.0mmol/L，应首先考虑本病，并与下列疾病鉴别。

（一）其他无热惊厥性疾病

1. 低血糖症 常发生于清晨空腹时，有进食不足或腹泻史，严重惊厥后转入昏迷，一般口服或静脉注射葡萄糖液后抽搐立即停止，血糖常 < 2.2mmol/L。

2. 低镁血症 多见于新生儿、或 < 3个月以下牛乳喂养的小婴儿，常同时合并低钙血症，可出现烦躁、惊跳、阵发性屏气、甚至惊厥，血清镁常 < 0.58mmol/L（1.4mg/dl）。

3. 婴儿痉挛症 于1岁以内起病，呈突然发作，头及躯干、上肢均屈曲，手握拳，下肢弯曲至腹部，伴点头状抽搦和意识障碍，发作数秒至数10秒后自停；常伴智力异常，脑电图有特征性的高辐异常节律波出现。

4. 原发性甲状旁腺功能减退症 表现为间歇性惊厥或手足搐搦，间隔几天或数周发作1次；血磷升高 > 3.2mmol/L（10mg/d），血钙降至1.75mmol/L（7mg/dl）以下，碱性磷酸酶正常或稍低；颅骨X线可见基底节钙化灶。

（二）中枢神经系统感染 脑膜炎、脑炎、脑脓肿等患儿大多伴有发热和感染中毒症状，一般

情况差，有颅内压增高体征及脑脊液改变。

（三）急性喉炎　大多伴有上呼吸道感染症状，声音嘶哑伴犬吠样咳嗽和吸气困难，较易与本病鉴别。

【治疗】

1. 急救处理　①止惊　首先应控制惊厥或喉痉挛等危及生命症状，可用10%水合氯醛保留灌肠，每次40～50mg/kg；或安定肌肉或静脉注射，每次0.1～0.3mg/kg；②吸氧　惊厥或喉痉挛可引起缺氧、呼吸停止，应立即给氧，无条件时可进行口对口呼吸，喉痉挛者须立即将舌头拉出口外，以保证呼吸道通畅，必要时行气管插管。

2. 钙剂治疗　尽快给予10%葡萄糖酸钙1～2ml/kg加入5%～10%葡萄糖液10～20ml中，缓慢静脉注射（10分钟以上）或滴注，以防血钙骤升、导致心跳骤停。惊厥反复发作时可6h后重复一次，直至惊厥停止后改为口服钙剂，轻症手足搐搦患儿可用10%氯化钙加入糖水服用，每日3次，每次5～10ml，约1～2周。

3. 维生素D治疗　症状控制后可按维生素D缺乏性佝偻病补充维生素D。

【预防】　同维生素D缺乏性佝偻病。

【附2】　维生素D中毒

长期服用较大剂量维生素D、或误服大量维生素D、或对维生素D敏感者可致中毒，应引起儿科医生的重视。中毒剂量个体差异很大。小儿每日服用500～1250μg（2万～5万IU），或每日50μg/kg（2000IU/kg），连续数周或数月即可发生中毒。敏感小儿甚至每天服100μg（4000IU），持续1～3月即可中毒。过量维生素D可引起体内维生素D反馈作用失调，血清1,25-（OH）$_2D_3$浓度增加，肠吸收钙、磷增加，血钙浓度过高，继而诱发降钙素调节，使血钙大量沉积于各器官组织，则引起相应器官组织受损的表现。如钙盐沉积于肾脏可产生肾小管坏死和肾钙化，严重时可发生肾萎缩、慢性肾功能损害。钙盐沉积于小支气管及肺泡，损坏呼吸道上皮细胞引起溃疡或钙化，易继发呼吸道感染。如在骨骼、中枢神经系统、心血管等重要器官组织等均可出现钙化灶，产生不可逆的严重损害。

【临床表现】　早期症状为厌食、恶心、倦怠、烦躁不安、低热，继而出现呕吐、腹泻、顽固性便秘、体重下降。重症可发生惊厥、血压升高、头痛、心律不齐、烦渴、尿频、夜尿，甚至脱水酸中毒、慢性肾功能衰竭。维生素D的拟甲状旁腺作用，可引起纤维性骨炎，影响体格和智力发育。

【诊断】　①有维生素D过量的病史　因早期症状无特异性，且与早期佝偻病症状类似，应仔细询问病史加以鉴别；②早期血钙升高＞3mmol/L（12mg/dl），尿Sulkowitch反应强阳性；尿常规检查示尿蛋白阳性，严重时可见红细胞、白细胞、管型；③X线检查可见长骨干骺端钙化带增宽（＞1mm）、致密，骨干皮质增厚，骨质疏松或骨硬化；颅骨增厚，呈现环形密度增深带；重症时大脑、心、肾、大血管、皮肤等有钙化灶；④可出现氮质血症、脱水和电解质紊乱等。

【治疗】　疑为本症时即应停止服用维生素D。如血钙过高应停止摄入钙盐，并加速其排泄。可用呋塞米（速尿）每次0.5～1mg/kg静脉注射；口服泼尼松每日2mg/kg，可抑制肠腔内钙的吸收，一般1～2周后血钙可降至正常。重症可口服氢氧化铝或依地酸钠以减少肠钙吸收，亦可试用降钙素每日50～100IU，皮下或肌肉注射。注意保持水、电解质平衡。

第九节　微量元素异常

微量元素（trace element）是指含量不足体重万分之一的元素，需通过食物摄入。按其生理功

能分为3类：①已确认为人体所必需的微量元素，如铁、锌、铜、碘、硒等14种，具有十分重要的生理功能，是酶、维生素必需的活性因子；参与核酸代谢，缺乏或过多均会对人体某些生理功能造成一定的影响；②含量已基本明确，但是否为人体所必需尚在研究中，如砷、钡等；③对人体有害，如铅、镉、铍等。除铁外，锌和碘缺乏乃是发展中国家影响儿童健康的主要微量元素。

一、锌缺乏

锌为人体必需微量元素之一，在体内含量仅次于铁居第二位。锌广泛存在于各种细胞内，是细胞内最丰富的微量元素及100多种酶的关键组成成分，参与DNA、RNA和蛋白质的合成和机体多种代谢活动。据统计，全球锌缺乏的发生率高达50%。锌缺乏可引起儿童生长发育迟缓、机体免疫力下降、食欲低下、皮肤感染及内分泌功能紊乱。

【病因】

1. 摄入不足　红肉和贝类食物是锌最好的来源，且易于吸收，坚果类（核桃、板栗、花生等）含锌量也较高。除谷类的胚芽部分外（如麦胚），植物性食物含锌少，且其中含大量植酸和粗纤维与锌结合而妨碍其吸收，故素食者容易缺锌。全静脉营养如未及时补充锌也可导致急性锌缺乏。

2. 吸收障碍　锌在小肠（主要是在十二指肠和空肠）被吸收，其中空肠锌的吸收率最高。因此，各种原因所致的腹泻皆可妨碍锌的吸收。牛乳含锌量与人乳相似，但人乳中锌的生物利用率高于牛乳和大豆蛋白，而牛乳锌吸收率不到母乳锌吸收率的半量，故长期纯牛乳喂养可致锌缺乏。另外，膳食中某些矿物质，如无机铁、血红素铁等也可能抑制锌吸收。肠病性肢端皮炎（acrodermatitis enteropathica）是一种常染色体隐性遗传病，因小肠缺乏锌转运体Zip4（SLC39A4），故可致严重锌缺乏。

3. 需要量增加　在生长发育迅速阶段的婴儿、或组织修复过程中、或营养不良恢复期等状态下，机体对锌需要量增多，如未及时补充，可发生锌缺乏。

4. 丢失过多　如反复出血、溶血、大面积烧伤、慢性肾脏疾病、长期透析、蛋白尿以及应用金属螯合剂（如青霉胺）等均可因锌丢失过多而导致锌缺乏。

【临床表现】　正常人体含锌2～2.5g，缺锌可影响机体各项生理功能。

1. 食欲减退　缺锌影响味蕾细胞更新和唾液磷酸酶的活性，使舌黏膜增生、角化不全，以致味觉敏感度下降，发生食欲不振、厌食和异嗜癖。

2. 生长发育落后　当组织内锌浓度无明显降低时，首先出现的症状是生长缓慢。缺锌可妨碍生长激素轴功能以及性腺轴的成熟，表现为生长发育迟缓、体格矮小、性发育延迟和性腺功能减退。

3. 免疫功能降低　锌可能通过影响T淋巴细胞功能、自然杀伤细胞的活性、胸腺刺激素的结构或活性、γ-干扰素、细胞因子以及免疫调节因子的分泌或合成等多种环节引起机体的免疫功能降低。因此，缺锌患儿易发生感染。

4. 智能发育延迟　缺锌可使脑DNA和蛋白质合成障碍，脑内谷氨酸浓度降低，从而引起智能延迟。

5. 其他　如脱发、皮肤粗糙、皮炎、地图舌、反复口腔溃疡、伤口愈合延迟、视黄醛结合蛋白减少而出现夜盲、贫血等。

【实验室检查】　评价人体锌营养状况较为困难。

1. 空腹血清锌浓度　正常最低值为11.47μmol/L（75μg/dl）。

2. 餐后血清锌浓度反应试验（PICR）　测空腹血清锌浓度（A_0）作为基础水平，然后给予标准饮食（按全天总热量的20%计算，其中蛋白质为10%～15%，脂肪为30%～35%，糖类为50%～60%），2小时后复查血清锌（A_2），按公式PICR =（A_0 − A_2）/ A_0 × 100%计算，若PICR > 15%提示缺锌。

3. 发锌测定　不同部位的头发和不同的洗涤方法均可影响测定结果，轻度缺锌时发锌浓度降

低，严重时头发生长缓慢，发锌值反而增高，故发锌不能准确反映近期体内的锌营养状况。

【诊断】 根据缺锌的病史和临床表现，血清锌 < 11.47μmol/L，PICR > 15%，锌剂治疗有显效等即可诊断。

【治疗】

1. 针对病因　治疗原发病。

2. 饮食治疗　鼓励多进食富含锌的动物性食物如肝、鱼、瘦肉、禽蛋、牡蛎等。初乳亦含锌丰富。

3. 补充锌剂　常用葡萄糖酸锌，每日剂量为元素锌0.5～1mg/kg，相当于葡萄糖酸锌3.5～7mg/kg，疗程一般为2～3个月。长期静脉输入高能量者，每日锌用量为：早产儿0.3mg/kg；足月儿～5岁0.1mg/kg；> 5岁2.5～4mg/d。

【预防】 元素锌每日推荐摄入量为：6个月以下1.5mg，6个月～1岁以下8mg，1～4岁以下12mg，4～7岁以下13.5mg。提倡母乳喂养。坚持平衡膳食是预防缺锌的主要措施，戒除挑食、偏食、吃零食的习惯。对可能发生缺锌的情况如早产儿、人工喂养者、营养不良儿、长期腹泻、大面积烧伤等，均应适当补锌。

【附】 锌　中　毒

锌剂的毒性较小，但剂量过大也可引起消化道刺激症状，如胃部不适、恶心、呕吐、腹泻等。长期摄入极高剂量的锌（300mgZn/d）时还可导致免疫功能下降及HDL胆固醇水平降低。锌对铜的吸收有抑制作用，此机制已成功用于wilson疾病的治疗。但锌中毒可引起正常儿童体内铜缺乏。由于铜也是儿童生长发育必不可少的微量元素，是血液中不可缺少的成分和人体内多种酶的活性成分，对人体的新陈代谢起着重要的调节作用。因此锌中毒可导致低铜血症、贫血、中性粒细胞减少、肝细胞中细胞色素氧化酶活力降低、甚至心肌变性、发育不良，影响儿童身心健康。因此应谨防锌过量引起锌中毒与铜缺乏。

二、碘缺乏

碘为人体必需微量元素之一，体内含量约为2.5mg，主要存在于甲状腺内，是甲状腺素和三碘甲腺原氨酸合成的底物。碘缺乏可导致碘缺乏病（iodine deficiency disorders，IDD），是一种对儿童智力发育影响较大而又可以预防的疾病之一。目前全球约有38%的人口生活在碘缺乏地区。以前我国是全球IDD流行最严重的国家之一，由于我国政府大力推行食用碘强化盐政策（已达到96%人群），碘缺乏已得到迅速改观。

【病因和发病机制】 食物和饮水中缺碘是其根本原因。通常大多数食品和饮料的天然含碘量较低，海产品含碘量较高。人体内的碘70%～80%存在于甲状腺。碘缺乏可引起甲状腺激素合成障碍，导致甲状腺功能低下。甲状腺素可调节多种生理功能，如生长发育、生殖、脑细胞增殖和分化，促进组织和骨骼的增长及成熟，提高基础代谢率等。因此，缺碘可影响儿童体格生长和智能发育，导致儿童智力损害和体格发育障碍。缺碘还可刺激TSH分泌量增多以增强机体对碘的吸收，但同时TSH也刺激甲状腺组织代偿性增生，形成甲状腺肿。

【临床表现】 儿童缺碘的最主要临床表现是以智能和体格发育障碍为主要特征的精神-神经-甲低综合征。其严重程度取决于缺碘的程度、持续时间以及患病年龄。

胎儿期缺碘可致流产、死胎、早产和先天畸形。克汀病是胎儿期严重缺碘造成的最严重神经损伤。临床上以严重智力低下为特征并伴有不同程度的身材矮小、聋哑和瘫痪；某些病例则表现为黏液水肿。新生儿期则表现为甲状腺功能低下；儿童和青春期则引起甲状腺肿、甲状腺功能低下、智能低下。

儿童长期轻度缺碘则可出现亚临床型甲状腺功能减低症（亚临床型克汀病），常伴有体格生长落后。

【实验室检查】

1. 血清T_3、T_4、TSH测定　血清总T_3、T_4或游离T_3、T_4降低，TSH增高。

2. 尿碘浓度测定　机体碘90%以上经尿排泄，故尿碘浓度是反映近期碘摄入状况的最佳指标，是评估个体或群体碘营养状态的首要标准以及一项简便而又有效的方法。尿碘中位数值低于100μg/L提示碘摄入量不足，50～99μg/L为轻度缺碘，20～49μg/L为中度缺碘，< 20μg/L为重度缺碘。

【诊断】　亚临床型甲状腺功能减低症的诊断标准：

1. 必备条件

（1）出生、居住于低碘地方性甲状腺肿病流行区；

（2）有智能发育障碍，主要表现轻度智能迟缓。

2. 辅助条件

（1）神经系统障碍主要表现为：①轻度听力障碍（电测听高频或低频异常）；②极轻度语言障碍；③精神运动发育障碍。

（2）甲状腺功能障碍主要表现有：①极轻度的体格发育障碍；②极轻度的骨龄发育落后；③甲状腺功能低下（T_3、T_4降低，TSH升高）。

具有上述必备条件，以及辅助条件中神经系统障碍或甲状腺功能低下中任何1项或1项以上，并能排除其他原因如营养不良、锌缺乏、中耳炎影响更可做出诊断。

【治疗】

1. 碘剂　主要用于缺碘所引起的弥漫型重度甲状腺肿大且病程短者。复方碘溶液每日1～2滴（约含碘3.5mg），或碘化钾（钠）每日10～15mg，连服2周为1疗程，两个疗程之间停药3个月，反复治疗1年。长期大量服用碘剂应注意甲状腺功能亢进的发生。

2. 甲状腺素制剂　参见甲状腺功能减低症。

【预防】　IDD是一种可以引起智力、精神发育障碍而又可以预防的疾病之一。食盐加碘是预防IDD最有效的措施，自20世纪90年代实施全民食盐加碘（USI）干预措施以来，我国现在已经成为世界上碘营养适宜的国家。

所谓碘化食盐，即将可溶性碘化物按1：2万～1：5万比例加入食盐，我国碘化盐中碘添加剂为KIO_3。推广碘化食盐可使广大人群、特别是小儿免受缺碘所带来的种种危害，对缺碘较重地区可定期开展碘油强化补碘。

补碘后最常见的并发症是碘性甲状腺功能亢进，故补碘宜适度。WHO碘推荐摄入量为：学龄前儿童（0～59个月）90μg/d，学龄儿童（6～12岁）120μg/d，12岁以上为150μg/d。

【附】 碘中毒

一次大剂量摄碘（达数克）可引发急性碘中毒，表现为胃肠道刺激症状，如腹痛、恶心、呕吐和腹泻以及循环系统症状，如昏迷和发绀。极少情况下，碘摄入过量会引起急性碘血症，即一种以痤疮、瘙痒及荨麻疹为特征的皮肤性疾病。但通常情况下，一般人均能耐受大量的膳食碘。但对慢性碘缺乏并伴有结节性甲状腺肿的患者，如果碘的供给量骤增，则有发生碘性甲状腺功能亢进症的危险，表现为食欲亢进、体重减轻、肌无力、皮肤潮热等症状，而无突眼征。因此，对于原有器质性心脏病患者有一定的危险性。

三、铅中毒

铅是一种具有神经毒性的重金属元素，任何水平的血铅都会对儿童发育中的大脑造成不同程度的损害，导致儿童认知、神经行为等不可逆的中枢神经系统功能障碍。随着工业和交通业的迅速发展，铅中毒已成为全球性的公共卫生问题。近年来我国儿童铅中毒的发生率虽已明显下降，但血铅水平高于100μg/L的比例仍在10%～40%左右，远高于西方国家。因此，由此而产生的低水平的铅

暴露对儿童的亚临床健康影响越显突出。

【病因和发病机制】　处于生长发育中的儿童对铅的毒性较成人更为敏感。铅作为一种强烈的亲神经毒物，易通过血脑屏障进入大脑，并选择性地积聚于大脑皮层和海马回，影响神经元、神经胶质细胞、突触及神经递质等功能，引起大脑兴奋与抑制过程发生紊乱而导致儿童的各种认知、神经行为障碍。

引起儿童铅中毒的常见原因有以下几种：

1. 含铅汽油的使用　是我国儿童铅中毒重要原因之一。汽车排放的尾气中含氧化铅、磷酸铅等无机铅化合物，造成尘埃和空气的污染。铅多积聚在离地面1米左右的大气中，而该地带通常是儿童的呼吸带。

2. 工业铅污染　铅广泛用于蓄电池制造、金属冶炼、印刷、建筑材料等各种生产中，例如金属冶炼或煤在燃烧过程中会释放出铅尘；居室中油漆和涂料在挥发、风化过程中释放出铅污染室内环境；家长从事铅作业或吸烟所致儿童被动吸烟等均有增加血铅过高的危险性。

3. 土壤铅污染　铅在自然环境中不能分解并可不断蓄积，因此土壤是自然界中铅的最大储存库。土壤和水中的铅含量直接影响农作物中的铅含量，儿童在地上玩耍时摄入铅污染的土壤和灰尘，或食用铅污染的农作物可引起铅中毒。

4. 食品或学习用品污染　儿童手-口或物-口动作较多而又不注重洗手，通过手或嘴啃咬含铅量超标的玩具或学习用品可引起铅中毒。食品在加工过程、包装物及生产设备、食品添加剂或配料等可污染食品，如铅质焊接剂封存食物和饮料罐污染食品，饮用以铅为基础的管道水，含铅的松花蛋、爆米花，含砷酸铅的水果皮（广泛用于水果园的一种杀虫剂）等可引起铅中毒。

5. 儿童对铅毒性易感性高　肠道是儿童铅吸收的主要途径，其次是呼吸道。铅吸收后先进入血液和软组织（交换池），25～35天左右转移至骨性组织（储存池），故血铅水平只能反映近一个月左右内的铅暴露状况。骨组织容纳的铅占总体铅量90%以上，积蓄可持续50年之久。儿童在铅代谢方面具有吸收多、排泄少、储存池的铅流动性大等特点。进食状况、食物成分（如热卡、脂肪、钙等营养素含量等）以及机体所处的营养状态等都影响儿童铅毒性的易感性。空腹、热卡摄入过多、脂肪可增加铅的吸收；而食物中含有植酸、纤维素或无机阴离子（如磷酸根）等螯合铅的成分则可降低铅的吸收。由于钙、铁、锌等二价元素与铅享用共同的黏膜载体，存在互相间竞争性抑制作用，因此，膳食中低钙、低铁、低锌时可促进胃肠道中铅的吸收。

【临床表现】　儿童铅中毒是一缓慢、渐进的过程，通常表现为亚临床型、非特异性、症状与血铅水平无线性关系。多数仅表现为注意力不集中、多动、情绪和脾气改变，如有攻击性行为及暴力倾向，听力和平衡障碍，学习成绩下降及食欲减退、腹痛、便秘、腹泻、恶心等消化道症状，往往被误诊或漏诊。严重者可出现呕吐、昏迷、抽搐等中枢神经症状。

【诊断】　儿童铅中毒的含义与成人职业病所指的铅中毒迥异，仅提示血清水平超过此值可能对儿童健康产生危害，但并非均处于疾病状态。

参照美国国家疾病控制中心（CDC）1991年的儿童铅中毒诊断标准，静脉血铅水平≥100μg/L为铅中毒，其中100～199μg/L为轻度，200～449μg/L为中度；450～699μg/L为重度；≥700μg/L者为极重度铅中毒。

我国卫生部于2006年2月制订了适合我国国情的儿童铅中毒诊断标准：连续两次静脉血铅水平≥100μg/L且<200μg/L为高铅血症；连续两次静脉血铅水平≥200μg/L为铅中毒，如≥200μg/L且<250μg/L为轻度；≥250μg/L且<450μg/L为中度；≥450μg/L为重度铅中毒。

【实验室检查】　根据标本采集方法的不同，有静脉血铅、外周毛细血管血铅和纸片法血铅之分。

1. 静脉血铅　是目前临床上和研究中运用最多的、较为客观反映体内铅负荷的指标，其重要性尚无其他指标能够代替。测定方法有：①同位素稀释质谱法：最为经典、精确、可靠，但设备要求高，费用昂贵，通常仅用于研究工作；②原子吸收光谱法和电化学法（如阳极电位溶出法）：在测

定过程中需质量控制。

2. 外周纸片法和毛细血管法　方法简便、廉价，但末梢血采集时易引起血标本的污染，仅能作为筛查而不能作为诊断和治疗的依据，阳性个体仍需复查静脉血铅。

由于血铅在体内的半衰期为30天左右，因此，血铅水平仅能反映近期、而不能反映1个月前铅暴露状况。

【治疗】

1. 查找铅暴露的高危因素，并立即离开铅污染源，否则驱铅反而能增加铅的吸收。

2. 增加膳食中钙、铁、锌的摄入量，以减少铅在消化道内的吸收和铅在体内的毒性。

3. 驱铅治疗：驱铅药物首选二巯基丁二酸钠和依地酸二钠钙，二者均为重金属螯合剂。①血铅水平 < 250μg/L时通常不需驱铅治疗，但应密切监测患儿血铅水平；②血铅水平在250 ~ 449μg/L之间时首选二巯基丁二酸钠，该药为口服，应用方便且毒性较低。用法为$350mg/m^2$，或10mg/（kg · d），每天3次，连续5天；继而改为每天2次，每次药量不变，连续14天，每个疗程共计19天。常见的副反应有胃肠道刺激症状、一过性皮疹、肝转氨酶升高、白细胞计数下降等，停药后多可自动缓解或消失；③血铅水平 ≥ 450μg/L而 < 700μg/L时一般选用依地酸二钠钙。用法为：$1 \sim 1.5g/m^2$，加入1000ml5%葡萄糖溶液中，采用微量泵24小时均匀注入，连续5天为一个疗程。该药为钙盐，含钙量较高，故对血管和肌肉具有较大刺激作用。滴注时应避免渗出血管外，以免引起血管炎症或局部坏死。治疗期间每日复查尿常规，隔日复查肝肾功能；④血铅水平 ≥ 700μg/L则需上述两种药物联合治疗。用药时应先用二巯基丁二酸钠，治疗4小时后当患儿排尿后方可使用依地酸二钠钙，否则易导致铅中毒性脑病。治疗期间应注意药物对患儿的肝肾毒性，同时口服锌剂和铁剂。

4. 疗程结束后和用药间歇期应定期复查血铅水平。通常中重度铅中毒儿童均需多疗程驱铅治疗，具体疗程次数应根据患儿铅暴露时间长短、治疗前血铅水平以及患儿对药物治疗反应而定。

【预防】

1. 大力宣传环境保护意识，同时政府应出台相关政策，改善环境铅污染状况。

2. 对家长进行相关知识宣教，提高家长对儿童铅中毒的认识，培养儿童良好的行为习惯，做到勤洗手，认真洗手，避免手 - 口、物 - 口动作。

3. 保证膳食中有足够的铁、钙、锌、纤维素等，减少消化道铅吸收。

4. 建立儿童血铅定期监测制度，做到早发现、早治疗。

第十节　静 脉 营 养

静脉营养又称肠道外营养，包括部分肠道外营养（partial parenteral nutrition，PPN）和全肠道外营养（total parenteral nutrition，TPN），是指通过静脉途径提供人体所必需的能量、液体和营养素，以满足机体代谢及生长发育需要的营养支持方式。自1968年Dudrick首次应用于临床以来，随着医学科技的发展，静脉营养在生产工艺和产品种类等方面已取得了显著进展，并成为各种危重疾病治疗中的一项重要措施，挽救了无数不能耐受肠道内营养的垂危患儿生命。因此，静脉营养的应用无疑是近40年来医学史上一项重大突破。

（一）静脉营养的营养液组成及用法　静脉营养液基本成分包括氨基酸、脂肪乳剂、葡萄糖、维生素、电解质、微量元素和水。

1. 氨基酸

（1）小儿氨基酸代谢特点：①除维持体内蛋白质代谢平衡外，还需满足生长发育需要，因此每日需要量较成人多，且年龄不同，需要量亦不同；②需要氨基酸品种多：氨基酸溶液应包括必需和非必需氨基酸，并且要保证二者的合理配置，才能使整个氨基酸组成的利用率增高。平衡的氨基酸溶液，其必需氨基酸应占到总供氮量的40%。早产儿由于肝脏酶系发育未成熟，某些非必需氨基酸

不能从必需氨基酸转变来，如苯丙氨酸转化为酪氨酸的苯丙酸羟化酶活性低，甲硫氨酸转化为胱氨酸的硫醚酶活性低等，因此用于早产儿或小婴儿的氨基酸注射液中还应增加组氨酸、牛磺酸、酪氨酸、精氨酸和胱氨酸等才能满足其生长发育需要和维持正常的血浆氨基酸谱。牛磺酸对新生儿脑和视网膜发育有重要意义；支链氨基酸（异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸）主要在骨骼肌内代谢，是唯一能在肝外代谢的氨基酸，不增加肝脏负担，对小儿未成熟的肝脏有一定好处；精氨酸有刺激生长激素分泌，防止高氨血症和提高免疫作用，因此小儿静脉营养时需要量大；③新生儿尤其是早产儿体内蛋白质和氨基酸代谢尚未成熟，不适当应用苯丙氨酸易引起高苯丙氨酸血症，蛋氨酸易引起高蛋氨酸血症，甘氨酸易引起高血糖及高血氨症，且在胆汁酸代谢中甘氨酸与牛磺酸竞争与胆汁酸结合，形成甘氨胆汁酸，后者对肝脏有毒性作用，故需慎用上述氨基酸。因此，应选用小儿专用的氨基酸溶液。其特点为：氨基酸种类多，必需氨基酸、支链氨基酸和精氨酸含量高，含一定量的胱氨酸、酪氨酸、组氨酸以及对小儿生长发育关系密切的牛磺酸。

（2）剂量和用法：除肾功能不全者外，新生儿出生后12～24h即可开始应用。一般从1.0～2.0g/（kg·d）开始，早产儿从1.0g/（kg·d）开始，以后按0.5g/（kg·d）速度递增，直到该年龄蛋白质需要量：早产儿为3.5g/（kg·d），足月儿和＜1岁婴儿为3.0/（kg·d），1～3岁为2.0～3.5g/（kg·d），4～12岁为2.0g/（kg·d），青少年或成人为0.6～0.8g/（kg·d）。

应用过程中应根据小儿具体情况、不同疾病，合理应用氨基酸。如患儿肝功能不全时，应输注富含支链氨基酸的溶液以提高血中支链氨基酸浓度，竞争性减少芳香族氨基酸通过血脑屏障，从而起到预防和治疗肝性脑病的作用。肾功能不全患儿应输注富含必需氨基酸及组氨酸、精氨酸的氨基酸配方，以纠正氨基酸代谢失调。为保证氨基酸仅用于组织生长而不作为能源，非蛋白热卡/氮的比应为150～200：1，即提供1g氮应同时提供627～824kJ（150～200kcal）非蛋白质能量。

2. 葡萄糖　葡萄糖是静脉营养中非蛋白质热能的主要来源，可节省氮的消耗，但不能作为唯一能量来源。其原因为：①易致高血糖；②葡萄糖供应量达到机体三羧酸循环所能氧化的最大量时，过多的葡萄糖被转化成脂肪酸，分别贮存在脂肪组织和肝脏，可导致肝肿大；③糖氧化产生的CO_2要多于脂肪酸所产生的CO_2，增多的CO_2排出会加重肺的负担，同时耗O_2量也增加。④长期输注葡萄糖可导致必需脂肪酸的缺乏。

静脉营养中的葡萄糖以单糖形式出现，每克提供能量14.2kJ（3.4kcal）。营养液中葡萄糖的浓度视输入途径和患儿情况而定。中心静脉可用较高浓度，自10%～15%开始，逐步增加，可高达30%～35%；周围静脉营养一般为5%～10%，浓度超过10%～12.5%即能引起静脉炎。葡萄糖输入速率不宜太快，可从4～8mg/（kg·min）开始，按1～2mg/（kg·min）的速度逐渐增加，中心静脉最大剂量为15～20mg/（kg·min）。新生儿尤其是早产儿，对输入葡萄糖的耐受性差，输入速率应从小剂量开始。输注过程中应监测尿糖或血糖，当血糖＞8.4mmol/L（150mg/dl）时可导致渗透性利尿、血渗透压升高、脱水甚至颅内出血。新生儿不推荐使用胰岛素。

3. 脂肪乳剂　脂肪乳剂是静脉营养的重要组成部分和能量的主要来源，其主要成分为脂肪酸和甘油三酯。脂肪乳剂乳化后所形成的脂肪微粒与天然乳糜极相似，具有能量密度大、溶液为等渗性、无利尿作用和在应激状态下代谢率不下降等优点，因此在静脉营养中发挥重要作用。其与葡萄糖双能源系统提供能量的优点在于：①葡萄糖转变为脂肪的过程不需消耗能量，因此更为有效；②对氧化葡萄糖能力有限者，如新生儿、小婴儿，或营养不良患儿更加适用；③并发症少，能避免或减轻单独使用葡萄糖带来的许多不良反应；④提供必需脂肪酸，高危儿和低出生体重儿生后2～3天即可出现必需脂肪酸缺乏。

（1）剂型：常用的脂肪乳剂有长链脂肪乳（long-chain triglyceride，LCT）和中长链脂肪乳（medium-chain triglyceride /long-chain triglyceride，MCT/LCT）。①长链脂肪酸（LCT）：为第一代脂肪乳剂，如英脱利匹特（Intralipid）。其主要成分是大豆油，以多不饱和脂肪酸为主，其中亚

油酸占55%，油酸占22.2%，亚麻酸占8%，对血浆胆固醇影响较小。Intralipid目前有10%和20%两种不同浓度，早产儿应选用20%的Intralipid。因为二者均含有相同类型和数量的磷脂，而甘油三酯含量不同，即20%的Intralipid可提供双倍甘油三酯而不增加磷脂量。由于磷脂可抑制脂蛋白和脂酶的活性而影响血脂的廓清，因此20%浓度的Intralipid更少发生高甘油三酯血症、高胆固醇血症和高磷脂血症。LCT副作用包括：过敏反应（尤其对鸡蛋过敏者）、肝脾肿大、血清转氨酶水平升高、高脂血症以及抑制机体的免疫功能。因此对于有出血倾向或凝血功能障碍、严重感染者应慎用。另外，对有严重呼吸或心脏疾病的患儿以及高胆红素血症的新生儿应用LCT尚存争议。即：输注LCT可能引起脂肪颗粒在肺巨噬系统沉积和红细胞膜改变，导致肺内分流增加，肺弥散能力降低，故加重肺功能不全病人的通气/灌流比例失调，氧合功能下降。高胆红素血症时，FFAs作为阴离子进入体内，与胆红素竞争结合白蛋白，可能导致游离胆红素浓度升高；②中链甘油三酯（MCT）：MCT主要成分是饱和脂肪酸，其优点为：分子量小、溶解度大，能直接被组织代谢，故半衰期较短、代谢和清除快而完全，不易沉积于肝、肺和网状内皮系统，不易再酯化而影响脂蛋白代谢；不需肉毒碱转运而直接通过线粒体膜进行β氧化为组织利用，氧化作用快；能刺激胰岛β-细胞释放胰岛素，改善机体对葡萄糖的利用，减少糖异生，更具有节氮效应；对免疫系统无抑制作用。因此，MCT更适合于黄疸、低蛋白血症、肝功能不良或应激患儿以及早产儿。其缺点为不含必需脂肪酸，故以MCT作为唯一的脂类来源时可造成必需脂肪酸缺乏，且大剂量输入可产生毒性。因此用于临床的是LCT和MCT各占50%（重量比）的物理混合制剂；③其他新型的脂肪乳剂：目前已有多种新开发的脂肪乳剂用于临床。如结构脂肪乳（structured triglyceride，STG），其优点是通过对MCT和LCT的内酯化作用形成三酰甘油分子，故水解、氧化率高，清除快，在代谢上较物理混合的MCT/LCT脂肪乳剂有更显著的优势。富含ω-3的脂肪乳剂，即在脂肪乳剂中添加鱼油，由于深海鱼油中ω-3脂肪酸含量丰富，故在保护组织微循环及机体免疫功能的同时减少炎性反应和血栓形成。含橄榄油的脂肪乳剂：其成分中含橄榄油80%，大豆油20%，使乳剂中多不饱和脂肪酸含量降至20%（通常脂肪乳剂中含量高达60%），故可选择性调节患儿免疫应答、维护机体免疫功能，减少炎性反应发生。目前最新开发的脂肪乳剂是由大豆油、MCT、橄榄油、鱼油和维生素E物理混合而成。其优点是减少ω-6而增加ω-3脂肪酸含量，并提供大量单不饱和脂肪酸，故可最佳调节机体免疫功能。

（2）用法和剂量：新生儿出生24小时即可应用。开始应用时早产儿剂量从0.5～1g/（kg·d）开始，足月儿无黄疸者从1.0～2g/（kg·d）开始。以后按0.5g/（kg·d）速度递增，直至最大剂量，即新生儿、婴儿可达3～3.5g/（kg·d），年长儿为2.5～3g/（kg·d）。输注速度应缓慢，一般用输液泵持续输注，时间应>16小时，或24小时均匀输入，以适应机体的血脂廓清能力，必要时监测血清甘油三酯。极低出生体重儿输注速度不应>0.12g/（kg·h）。营养不良患儿因其脂蛋白酶活性下降，一般在开始肠道外营养2～3天后才给予脂肪乳。

4. 电解质和微量元素　静脉营养时应添加适量的矿物质，需每日给钠、钾、氯，一般全静脉营养>10日应考虑给予钙、磷、镁，尤其是早产儿。按体重计算小儿对矿物质的需要量相对比成人高，各种矿物质需要量详见表6-9。

长期接受全静脉营养的患儿同时会出现微量元素的缺乏，应常规补充锌、铬、铜、锰等微量元素。补充时应注意各微量元素的排泄途径，以免中毒。如胆汁淤积症患儿禁用铜、铬、锰；肾功能不全者禁用硒、铬、钼。腹泻时应注意补锌，碘的补充目前仍有争议。缺铁时可静脉补充右旋糖酐铁，但长期应用可致铁超载、过敏反应或氧化损伤（尤其早产儿）等，因此给铁剂应小心，避免过量。如果无微量元素制剂，可输干冻血浆或全血，每次20ml/kg，每周1～2次，有时仍不能满足患儿的微量元素需求。

5. 维生素　长期静脉营养可引起维生素缺乏，特别是维生素B_1和维生素K缺乏，应注意补充。用药过程中最好监测脂溶性维生素A、D、E的浓度，以指导治疗。

表6-9　应用TPN时矿物质需要量

	儿童每日量/kg	婴儿每日量/kg
钠	3 ~ 4 mmol	2 ~ 8 mmol
钾	2 ~ 3 mmol	2 ~ 6 mmol
氯	2 ~ 4 mmol	0 ~ 6 mmol
钙☆	0.25 ~ 0.5 mmol	0.45 ~ 1.15 mmol
磷☆	2 mmol/L	1 ~ 1.15 mmol/L
镁	0.125 ~ 0.25 mmol	0.125 ~ 0.25 mmol

注：☆为防止磷酸钙沉淀，每升中钙磷乘积不能超过200

（二）静脉营养的适应证　凡是长期不能耐受肠道内营养的小儿都是肠道外营养的适应证。临床上常见的疾病有：

1. 各种先天性消化道畸形手术前后。
2. 严重的获得性消化道疾病：如坏死性小肠结肠炎、胰腺炎、顽固性腹泻等。
3. 早产儿和低出生体重儿、宫外生长迟缓等。
4. 肠道外疾病：各种病因引起的肠内营养供给不足，如呼吸窘迫、严重感染、营养不良、肿瘤等。

（三）静脉营养液的配制　静脉营养液中必须包括足够的氨基酸、能量、电解质、矿物质和维生素，以维持患儿良好的营养状况。每日应根据患儿实际情况，先将所需能量、营养素和液体计划好，然后在严格的无菌条件下配制成混合液使用。

1. 能量需要　肠道外营养因无肠道排泄和食物消化吸收所致的能量损耗，故所需总能量比肠道内营养少。新生儿热卡60 ~ 80kal/（kg · d）；婴儿和儿童60 ~ 70kal/（kg · d）。一般三大营养素的能量分配比例为蛋白质15%，脂肪35%，碳水化合物50%。当发热、严重败血症、长期生长发育落后、低体温时需酌情增加能量供给。

2. 液体需要量　小儿体液需要量相对较大，年龄越小，需要量越大，不同年龄小儿的日需要量见表6-10。

表6-10　不同年龄小儿液体的日需量

年龄	体重（kg）	日需液量（ml/kg）
2周 ~ 2个月	1 ~ 4	120
2 ~ 12个月	3 ~ 10	100
12个月 ~ 2岁	10 ~ 12.5	90
2 ~ 4岁	12.5 ~ 15	80
4 ~ 8岁	15 ~ 25	70
8 ~ 12岁	25 ~ 40	60
12岁以上	> 40	50

当使用开放式暖箱、光疗、发热、呼吸窘迫、感染、腹泻或用脱水剂等情况下液量应酌情增加。渗透压不宜太高，外周静脉营养时约550mOsm/L左右，中心静脉营养输入时，渗透压可稍高。

3. 静脉营养液的配制和保存

（1）全营养混合液（total nutrient admixture，TNA）：又称AIO（all in one），即在层流室或配制室超净台上将所有静脉营养成分按一天的需要量及一定比例混合，置于一个静脉营养袋中，然后在密闭的输液系统中连续输注。其优点是：①减少各营养液污染机会，减少并发症发生；②各种营养成分同时均匀输入，有利于机体更好的代谢、利用，提高营养支持的效果；③溶液稳定性好，便于配制规范化、标准化；④简化护士操作，便于护理；⑤TNA的总渗透压可降至600mmol/L.H_2O，接近10%葡萄糖，可经周围静脉或中心静脉输注。

为了维持TNA的稳定性，临床使用时应注意：①现用现配，如配制后暂不使用应置于4℃冰箱内保存，但不要 > 48h；②电解质、水溶性维生素、微量元素均为高渗液体，不能直接加入脂肪乳剂中，以免破坏其完整性；③氨基酸液对脂肪乳剂的稳定性有保护作用，故配制TNA液不可无氨基酸；④电解质浓度应有限制，一般控制一价阳离子总浓度 < 150mmol/L，Mg离子浓度 < 3.4mmol/L，Ca离子浓度 < 1.7mmol/L，以免引起阳离子中和脂肪颗粒上磷脂酸负电荷，最终导致水油分层；⑤混合液中葡萄糖的最终浓度为10% ~ 23%，有利于混合液的稳定；⑥TNA中不要加入其他药物，除非已有资料报道或验证过。配制顺序应为：①先将电解质、水溶性维生素、微量元素加入葡萄糖溶液后放入营养袋；②然后将氨基酸加入营养袋；③最后将脂溶性维生素加入脂肪乳剂后放入营养袋，边放边轻轻混匀。为避免产生磷酸钙沉淀，一般将钙、磷隔日分开补充，或将配制好的TNA液分装数个容器中，将钙与磷酸盐分别加入不同容器中输注。

（2）多瓶输注：在不具备无菌配制条件下可先将氨基酸与葡萄糖电解质溶液混合后，以Y形管或三通管与脂肪乳剂体外连接后同时输注。

4. 输注途径

（1）中心静脉途径：经锁骨下、颈内、颈外或股静脉置入一根硅胶管直至上腔或下腔静脉水平。其优点是：①置管时间长，适用于需要长期（ > 2周）营养支持的危重患儿；②中心静脉因其管径粗，血流速度快，因此不受输入液pH、速度及浓度的限制，葡萄糖浓度可高达30% ~ 35%，提供营养能力强。其缺点为：①技术难度大，要在手术室或监护中心进行；②易发生并发症（达10%），如血管损伤、血栓、导管相关的感染等，使其应用受到一定的限制。应用时注意事项：①严格无菌操作，导管专人管理；②置管后立即拍正位胸片定位并固定好导管；③不可经导管抽血或推注抗生素；④每24 ~ 48h更换导管穿刺点的敷料。

（2）周围静脉：经头皮静脉或四肢小静脉途径，适用于短期（ ≤ 14d）、静脉营养需要量不很大的患儿。其操作简单，并发症少，只要备有输液泵即可应用，但难以维持到2周以上，不能耐受高渗性液体输入，故提供的热量往往不能满足患儿生长需要。脂肪乳在一定程度上可以弥补这一不足。

（3）脐静脉插管：该法多用于新生儿，且操作简单，但插管过深可引起心率失常，或门静脉系统压力增加，导致肠管缺血甚至坏死。

（4）经周围静脉进入中心静脉（peripherally inserted central catheter，PICC）：由肘部贵要静脉、正中静脉、头静脉或腋静脉置管进入上腔静脉。其操作相对简单，置管时间更长，并发症较少，但也可引起导管相关的感染、血栓及心律失常等，因此仍应加强对导管的管理。

5. 输注方法

（1）持续输注法：将一天的营养液在24h内均匀输入称为持续输注法。其优点为各种营养物质同时等量输入，对机体氮源、能量以及其他营养物质的供应处于持续均匀状态，胰岛素分泌、血糖浓度均较为稳定。缺点为血清胰岛素持续处于高水平状态，脂肪和糖原合成均增加，易导致脂肪肝，甚至出现肝功能异常。

（2）循环输注法：指输注时间在12 ~ 18h的静脉营养输注方式，适用于已稳定地接受持续全静脉营养并需继续长期应用的患儿。因输注期间循环负荷量大，因此不适于心功能差、感染或代谢亢进患儿。

（四）静脉营养的并发症及处理

1. 组织损伤　常见的有气胸、空气栓塞、锁骨下动脉损伤、臂丛神经损伤、导管过深靠近窦房结可诱发心律失常、心脏骤停等，其中气胸最常见，如程度轻，插管位置正确，可不需处理；如程度重，应行胸腔引流。

2. 静脉炎、血栓形成及栓塞　目前常用肝素来防止血栓形成，剂量为1U/ml TPN液。如已发生血栓而无败血症迹象，可用尿激酶使阻塞了的导管畅通。剂量为：每小时200U/kg持续点滴，最长

可用24h。

3. 感染 病原菌可通过导管穿刺点、导管和输液器连接处等侵入营养液，常见的病原菌是革兰阳性菌，其次是革兰阴性菌和霉菌。应拔除导管改为周围静脉营养，并做导管头细菌培养，同时抗生素治疗5～7天至体温正常，血培养阴性至少72小时，才能重新置管。

4. 代谢紊乱 ①高血糖症：主要发生于输入葡萄糖浓度过高或输注速率过快，部分与碳水化合物代谢途径不成熟、胰岛素反应低下、周围性胰岛素抵抗、应激或感染有关。应减少葡萄糖用量和降低输注速率，必要时加用正规胰岛素，并根据血糖浓度调整胰岛素用量；②低血糖症：多发生在突然中断静脉营养时，故停用TPN应有1～2天逐步减量的过程；③脂肪超载综合征：易感因素有脂肪乳剂剂量偏大或输注速度过快、患儿存在严重感染、肝肾功能不全或有脂类代谢失调等。主要特征有黄疸、发热、头痛、呕吐、贫血、血小板减低、出血倾向及肝功能损害等。因此在输注脂肪乳过程中应监测血清甘油三酯（输完后4～8小时测），出现高脂血症可用肝素，10-25U/kg；④肝功能损害及胆汁淤积：常见的高危因素有：早产儿、TPN应用＞4周、感染、能量过高、氨基酸配方不合理等。因此尽早经肠道内营养；选择小儿专用的氨基酸溶液；积极预防和治疗肠道感染；采用低能量营养（以210～234kJ（50～55kcal）/（kg·d）为宜）等。对TPN应用超过30天出现腹痛的患儿，应做B超排除胆囊淤泥或结石的可能；⑤电解质紊乱及酸碱失衡：常因原发疾病（如肠瘘、营养不良、消化道畸形）或TPN成分配置不当引起。故应注意各种药物的配伍禁忌；⑥微量元素缺乏：长期应用TPN时应输注微量元素制剂以防止其缺乏。

（五）静脉营养的监测

1. 一般情况：呼吸、脉搏、体温、血压，每8小时一次，出入量每日一次。

2. TPN开始阶段，每12小时测血糖、血气，每日测钾、钠、氯、钙、尿素氮、胆红素，情况稳定后每周测1～2次。

3. 磷、镁、碱性磷酸酶、白蛋白、转氨酶、血常规、血小板每周1次。

4. 如条件允许应测甘油三酯、胆固醇、氨基酸、微量元素。

5. 每日测体重、身高、头围，每周行1次营养评估。

上述各项检查应依据患儿的具体情况而定，临床密切观察更为重要。

（六）从肠外营养过渡到肠内营养 长期TPN可引起胃肠道功能衰退。因此，从TPN过渡到肠内营养必须逐渐进行，逐渐经过肠内营养以使残余肠道细胞得到再生及适应，再逐渐增加肠内量而降低肠外量，直至肠内营养能满足代谢需要时，才完全停止TPN，最后至正常膳食。

（常立文）

第七章　新生儿与新生儿疾病

第一节　新生儿基本概念及分类

新生儿学（neonatology）是研究新生儿生理、病理、疾病防治及保健等方面的医学科学，原属儿科学范畴，现已逐渐形成一门独立的学科。新生儿（neonate，newborn）系指从脐带结扎到生后28天内（< 28天）的婴儿。围生期（perinatal period）是指产前、产时及产后的一段特殊时期。目前国际上有四种定义：①围生期Ⅰ：自妊娠28周（此时胎儿体重约1000克）至生后7天；②围生期Ⅱ：自妊娠20周（此时胎儿体重约500克）至生后28天；③围生期Ⅲ：自妊娠28周至生后28天；④围生期Ⅳ：自胚胎形成至生后7天。我国现在采用围生期Ⅰ的定义。

【新生儿分类】

（一）按胎龄分类　①足月儿（term infant）：是指胎龄（gestational age，GA）等于或大于37周并小于42周（胎龄在259～293天之间）的新生儿；②早产儿（preterm infant）：是指胎龄小于37周的新生儿（胎龄< 259天）；常将胎龄大于并等于34周的早产儿称为近足月儿；③过期产儿（post-term infant）：是指胎龄等于或大于42周（胎龄≥294天）的新生儿。

（二）按出生体重分类　是指出生1小时内的体重。①超低出生体重儿（extremely low birth weight，ELBW）：指出生体重小于1000g的新生儿；②极低出生体重儿（very low birth weight，VLBW）：指出生体重小于1500g的新生儿；③低出生体重儿（low birth weight，LBW）：指出生体重小于2500g的新生儿；④正常出生体重儿（normal birth weight，NBW）：指出生体重等于或大于2500g并小于或等于4000g的新生儿；⑤巨大儿（macrosomia）：指出生体重大于4000g的新生儿。

（三）按出生体重和胎龄分类　①小于胎龄儿（small for gestational age，SGA）：出生体重在同胎龄儿体重的第10百分位数以下的新生儿；②适于胎龄儿（appropriate for gestational age，AGA）：出生体重在同胎龄儿体重的第10至第90百分位数之间的新生儿；③大于胎龄儿（large for gestational age，LGA）：出生体重在同胎龄儿体重的第90百分位数以上的新生儿，见表7-1和图7-1。

（四）按出生后的周龄分类　①早期新生儿（early newborn）：是指出生后1周内的新生儿；②晚期新生儿（late newborn）：是指出生后第2周开始至第4周末的新生儿。

（五）高危儿（high risk infant）　是指已经发生或可能发生某种严重疾病而需要监护的新生儿。常发生于如下情况：①母亲疾病史：如糖尿病，感染、吸烟、吸毒或酗酒史，母亲为Rh阴性血型，过去有死胎、死产或性传播病史等；②母孕期异常：母亲患妊娠高血压综合征、先兆子痫、子痫、羊膜早破、羊水胎粪污染、胎盘早剥、前置胎盘；③异常分娩史：各种难产、手术产（高位产钳、胎头吸引、臀位产）、分娩过程中使用镇静和止痛药物史等；④出生时异常，如新生儿窒息、多胎儿、早产儿、小于胎龄儿、巨大儿、宫内感染、先天畸形等。

（六）新生儿病房分级　根据医护人员的水平及病房的设备条件将新生儿病房分为三级：①Ⅰ级新生儿病房：即普通婴儿室，适于健康新生儿，主要任务是指导父母科学的护理婴儿，以及对常见遗传代谢病进行筛查；②Ⅱ级新生儿病房：即普通新生儿病房，适于胎龄> 32周和出生体

重≥1500g（发达国家为胎龄＞30周和出生体重≥1200g）者或患有各种疾病如产伤、呼吸窘迫及产科麻醉并发症等而无需循环或呼吸支持及外科手术治疗的新生儿；③Ⅲ级新生儿病房：即新生儿重症监护室（NICU）。适于各种危重新生儿的抢救及治疗，并负责接收Ⅰ、Ⅱ级新生儿病房转来的患儿。

表7-1　我国15城市不同胎龄新生儿出生体重值

胎龄（周）	平均值（g）	标准差（g）	第3百分位数（g）	第10百分位数（g）	第90百分位数（g）	第97百分位数（g）
28	1389	302	923	972	1799	2071
29	1475	331	963	1057	2034	2329
30	1715	400	1044	1175	2255	2563
31	1943	512	1158	1321	2464	2775
32	1970	438	1299	1488	2660	2968
33	2133	434	1461	1670	2843	3142
34	2363	449	1635	1860	3013	3299
35	2560	414	1815	2051	3169	3442
36	2708	401	1995	2238	3312	3572
37	2922	368	2166	2413	3442	3690
38	3086	376	2322	2569	3558	3798
39	3197	371	2457	2701	3660	3899
40	3277	392	2562	2802	3749	3993
41	3347	396	2632	2865	3824	4083
42	3382	413	2659	2884	3885	4170
43	3359	448	2636	2852	3932	4256
44	3303	418	2557	2762	3965	4342

*摘自中国15城市新生儿体格发育科研协作组资料（中华儿科杂志，1989，27：316）

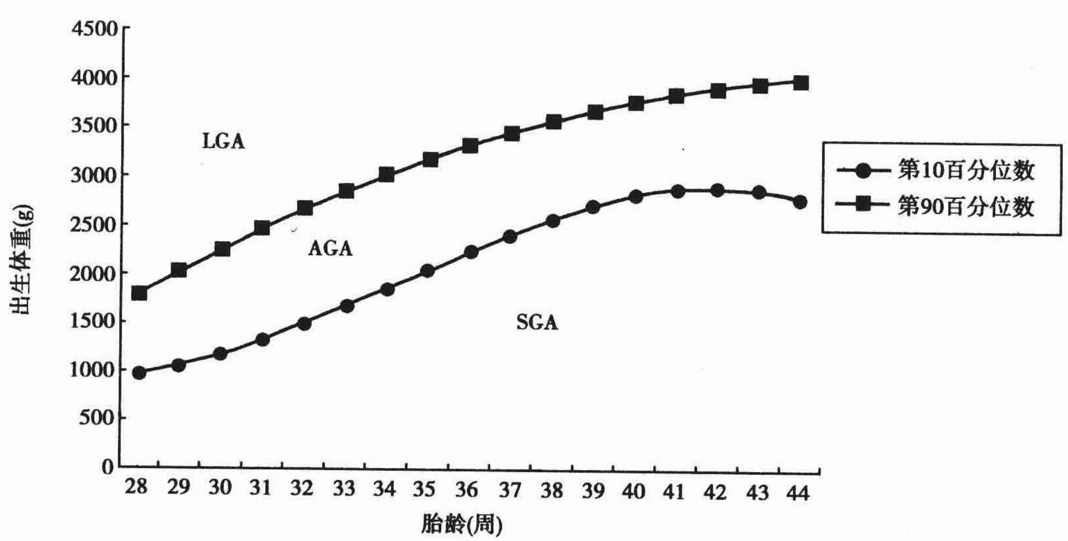


图7-1　胎龄28～44周新生儿出生体重的百分位数曲线

第二节　正常足月儿和早产儿的特点与护理

正常足月儿（normal term infant）系指胎龄≥37周并＜42周，出生体重≥2500g并≤4000g，无畸形或疾病的活产婴儿。早产儿又称未成熟儿，指胎龄＜37周的活产婴儿，母孕期的多种疾病、

感染、外伤、生殖器畸形、过度劳累、胎盘异常、多胎及胎儿畸形等，均可导致早产的发生，此外，种族和遗传因素也与早产有一定的关系。

（一）正常足月儿和早产儿外观特点 正常足月儿和不同胎龄的早产儿在外观上各具特点（表7-2），因此，对初生婴儿可根据外貌表现、体格特征和神经发育的成熟度来评价其胎龄。

表7-2 足月儿与早产儿外观特点

	早产儿	足月儿
皮肤	鲜红发亮、水肿和毳毛多	红润、皮下脂肪多和毳毛少
头发	细、乱而软	分条清楚
耳壳	软、缺乏软骨和耳舟不清楚	软骨发育好、耳舟成形并直挺
指、趾甲	未达到指、趾端	达到或超过指、趾端
跖纹	足底纹理少	足纹遍及整个足底
乳腺	无结节或结节 < 4mm	结节 > 4mm
外生殖器	男婴睾丸未降至阴囊，阴囊皱纹少 女婴大阴唇不能遮盖小阴唇	男婴睾丸已降至阴囊，阴囊皱纹多 女婴大阴唇遮盖小阴唇

（二）正常足月儿和早产儿生理特点

1. 呼吸系统 在胎儿期，肺内充满液体，足月儿约为30～35ml/kg。分娩时由于产道的挤压，约1/3经口鼻腔排出，其余部分在呼吸建立后经肺间质内的毛细血管和淋巴管吸收。如肺液的吸收延迟，则可导致湿肺的发生。新生儿的呼吸频率较快，约为40～60次/分。胸廓呈圆桶状，肋间肌薄弱，主要靠膈肌运动，故呈腹式呼吸。呼吸道管腔狭窄，黏膜柔嫩，血管丰富，故易发生气道阻塞而导致呼吸困难。

早产儿呼吸中枢及呼吸系统的发育尚不成熟，呼吸浅表且节律不规整，常出现周期性呼吸及呼吸暂停。所谓周期性呼吸，即呼吸停止 < 20秒，但不伴有心率减慢及发绀。而呼吸暂停则为呼吸停止 > 20秒，并伴有心率 < 100次/分及发绀，呼吸暂停可依据病因分为中枢性、阻塞性和混合性。胎龄愈小，呼吸暂停的发生率愈高。此外，早产儿因肺泡表面活性物质缺乏，易发生呼吸窘迫综合征。长时间吸入高浓度氧可能会增加早产儿慢性肺疾病和视网膜病的发生风险。

2. 循环系统 出生后血液循环的动力学发生了变化，表现如下：①脐带结扎后，胎盘-脐血循环终止；②出生后呼吸建立和肺的膨胀，使肺循环阻力下降，肺血流增加；③左心房压力增加，使卵圆孔发生了功能性的关闭；④动脉血氧分压的增高，使动脉导管收缩，继之关闭，从而完成了胎儿循环向成人循环的转变。若因某种原因（缺氧或酸中毒等），肺血管的阻力增加，当肺动脉压力超过体循环时，可使动脉导管或卵圆孔重新开放，出现右向左分流，即持续胎儿循环或持续肺动脉高压。新生儿心率波动范围较大，通常为90～160次/分钟。足月儿血压平均为70/50mmHg（9.3/6.7kPa）。

早产儿心率偏快，血压较低，出生后早期部分可出现动脉导管的开放。

3. 消化系统 足月儿出生时，虽吞咽功能已完善，但由于食管下部括约肌松弛，胃呈水平位，幽门括约肌较发达，故易溢乳，甚至发生胃食管反流。消化道的面积相对较大，管壁较薄、黏膜通透性高，虽有易于乳汁中营养物质的吸收，但肠腔内的毒素和消化不全产物也容易进入血循环，引起中毒症状。消化道已能分泌充足的消化酶，但淀粉酶需于生后4个月方达成人水平，因此不宜过早喂淀粉类食物。胎便是由胎儿肠道分泌物、胆汁及吞咽的羊水等组成，为糊状，呈墨绿色。于生后10～12小时排出，约2～3天排完，若生后24小时仍不排胎便，应检查是否有肛门闭锁或其他消化道畸形。此外，因肝内尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶的量及活力不足，故多数生后出现生理性黄疸。

早产儿吸吮力差，吞咽反射弱，贲门括约肌松弛，胃容量小，常导致吸吮困难、进奶量少，更

易发生溢乳及胃食管反流。部分小早产儿因哺乳困难需经胃管或十二指肠喂养。消化酶含量虽接近足月儿，但胆酸分泌少，对脂肪的消化吸收较差。缺氧、喂养不当或感染等，可导致坏死性小肠结肠炎。肝内酶的量及活力比足月儿更低，生理性黄疸较重，持续时间较长。此外，肝脏合成蛋白能力差、糖原储备少，故易发生低蛋白血症和低血糖。

4. 泌尿系统　足月儿出生时肾结构的发育已完成，但其功能仍不成熟。肾小球滤过功能低下，肾稀释功能虽与成人相似，但浓缩功能较差，故对浓缩乳或牛乳喂养的新生儿应适当补足水分。新生儿肾排磷功能较差，故牛乳喂养儿易发生血磷偏高和低钙血症。新生儿通常在生后24小时内开始排尿，少数在48小时内排尿，如48小时仍不排尿应进一步检查。

早产儿的肾浓缩功能更差，排钠分数高，肾小管对醛固酮反应低下，易发生低钠血症。葡萄糖阈值低，易发生低血糖。由于早产儿碳酸氢根阈值低和肾小管排酸能力差，加之牛乳中蛋白质含量和酪蛋白比例高等，使内源性氢离子增加，故牛乳喂养儿易发生晚期代谢性酸中毒，通常表现为面色苍白、反应差、体重不增。近年来，由于早产儿配方奶粉的广泛应用，现已较少发生。

5. 血液系统　足月儿出生时血容量平均为85ml/kg，红细胞、血红蛋白和网织红细胞的含量较高。血红蛋白中胎儿血红蛋白约占70%～80%（成人＜2%），5周后降到55%，随后逐渐被成人型血红蛋白取代。白细胞总数生后第1天为$15 \sim 20 \times 10^9/L$，3天后明显下降，5天后接近婴儿水平；分类中以中性粒细胞为主，4～6天与淋巴细胞相近，以后淋巴细胞占优势。血小板出生时已达成人水平。由于胎儿肝脏内维生素K储存量少，凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活性低，故生后应常规肌注维生素K_1（详见足月儿及早产儿护理）。

早产儿血容量为89～105ml/kg，末梢血有核红细胞较多，白细胞和血小板稍低于足月儿。维生素K、维生素D及铁的储存均较足月儿低，因而更易发生出血、佝偻病及贫血。此外，维生素E缺乏亦是生后数周发生早产儿贫血的原因之一。

6. 神经系统　新生儿的脑相对较大，但脑沟、脑回尚未完全形成。足月儿大脑皮层兴奋性低，睡眠时间长，觉醒时间一昼夜仅为2～3小时。大脑对下级中枢抑制较弱，且锥体束、纹状体发育不全，常出现不自主和不协调动作。出生时已具备多种暂时性的原始反射，如觅食反射、吸吮反射、握持反射及拥抱反射。上述反射于生后数月自然消失，若在新生儿期这些反射减弱或消失，常提示有神经系统疾病。此外，正常足月儿也可出现年长儿的病理性反射如克氏征、巴彬斯基征和佛斯特征等。脊髓相对较长，其末端约达3、4腰椎下缘，故腰穿时应在第4、5腰椎间隙进针。

与足月儿相比，早产儿的脑发育更不成熟，觉醒时间更短。胎龄愈小，原始反射愈难引出或反射不完全，肌张力低。早产儿尤其是极低出生体重儿，脑室管膜下存在着发达的胚胎生发层组织，易发生脑室管膜下出血，此外，早产儿还易发生脑白质损伤，重者出现脑室周围白质软化。

7. 体温　足月儿体温调节中枢功能尚不完善，皮下脂肪薄，体表面积相对较大，容易散热。寒冷时主要靠棕色脂肪代偿产热。生后环境温度显著低于宫内温度，散热增加，如不及时保暖，可发生低体温、低氧、低血糖和代谢性酸中毒等；如环境温度高、进水少及散热不足，可使体温增高，发生脱水热。适宜的环境温度对新生儿至关重要，足月儿包被时应为24℃，生后2天内裸体为33℃，以后逐渐降低。保持适宜的环境湿度为50%～60%。

早产儿体温调节中枢功能更不完善，皮下脂肪菲薄，体表面积相对较大，更易散热。棕色脂肪少，胎龄越小，含量越低，代偿产热的能力越差，则更易发生低体温。汗腺发育差，环境温度过高体温也易升高。出生体重1500～2500g的早产儿，生后1个月内其裸体所需的中性温度为32～34℃。出生体重愈低或日龄愈小，则所需中性温度愈高。

8. 免疫系统　足月儿非特异性和特异性免疫功能均不成熟。皮肤黏膜薄嫩易擦破；脐部开放，细菌易进入血液。呼吸道纤毛运动差，胃酸、胆酸少，杀菌能力不足。血脑屏障发育尚未完善，细菌易于通过。由于血中补体水平低，缺乏趋化因子，IgA和IgM不能通过胎盘，因此易患细菌感染，尤其是革兰阴性杆菌；同时分泌型IgA也缺乏，故易发生呼吸道和消化道感染。

早产儿非特异性和特异性免疫功能更差，免疫球蛋白IgG虽可通过胎盘，但胎龄愈小，通过胎盘到达胎儿体内的IgG含量愈低，因此，较足月儿更易患感染性疾病。

9. 能量及体液代谢　足月儿基础热量消耗为50kcal/kg，加之活动、食物特殊动力作用、大便丢失和生长所需等，每日总热量共需100～120kcal/kg。体内含水量占体重的70%～80%，随日龄的增加逐渐减少。由于每日经呼吸和皮肤丢失的水分约20～30ml/kg，尿量25～65ml/kg，粪便中失水量2～5ml/kg，故生后2～3天生理需水量为每日50～100ml/kg。生后初期，由于体内水分丢失较多，导致体重逐渐下降，约第5～6天降到最低点（但不超过出生体重的9%），一般于7～10天后恢复到出生体重，称为生理性体重下降。

早产儿所需热卡基本同足月儿，但由于喂养困难，消化系统功能不足，常需肠道外静脉营养。体液总量约占体重的80%，按公斤体重计算所需液量高于足月儿，摄入100kcal热量一般需100～150ml水。

10. 常见的几种特殊生理状态

（1）生理性黄疸：参见本章第十节。

（2）“马牙”和“螳螂嘴”：在上腭中线和齿龈部位，由上皮细胞堆积或黏液腺分泌物积留所形成的黄白色小颗粒，俗称“马牙”，数周内可自然消退。新生儿两侧颊部各有一隆起的脂肪垫，俗称“螳螂嘴”，有利于乳汁吸吮。“马牙”和“螳螂嘴”均属于新生儿正常的生理表现，不可擦拭或挑破，以免发生感染。

（3）乳腺肿大：由于来自母体的雌激素中断，负反馈作用减弱，使男女婴儿在促性腺激素的作用下，性激素分泌一过性增加，于生后4～7天均可有乳腺增大，如蚕豆或核桃大小，2～3周自然消退。切勿挤压，以免发生感染。

（4）假月经：部分女婴于生后5～7天，阴道流出少许的血性分泌物，俗称“假月经”，也是雌激素的中断所致。可持续1周左右。

（5）新生儿红斑及粟粒疹：生后1～2天，在头部、躯干及四肢的皮肤可见大小不等的多形红斑，俗称“新生儿红斑”，也可因皮脂腺堆积形成小米粒大小黄白色皮疹，称之为“新生儿粟粒疹”，几天后自然消失。

（三）足月儿及早产儿护理

1. 保温　生后应将足月儿置于预热的自控式开放式抢救台上，或自控式温箱中，设定腹壁温度为36.5℃，抢救台或温箱可自动调节内部环境温度，保持新生儿皮温36.5℃。4～6小时后，移至普通婴儿床中（室温24～26℃、空气湿度50%～60%）。

对早产儿尤其要注意保温。体重低于2000g或体重较大伴低体温者，应置于自控式开放式抢救台上或温箱中，使腹壁温度维持在36.5℃左右。

2. 喂养　足月儿生后半小时即可哺母乳，以促进乳汁分泌，并防止低血糖。提倡按需哺乳。配方乳可每3小时1次，每日7～8次。喂奶后将婴儿竖立抱起、轻拍背部，以排出咽下的空气，防止溢奶。奶量以奶后安静、不吐、无腹胀、胃内无残留（经胃管喂养）和理想的体重增长（15～30g/d，生理性体重下降期除外）为标准。否则应注意查找原因。

早产儿也应以母乳或母乳库奶喂养为宜，必要时可用早产儿配方奶。根据胎龄、出生体重及喂养耐受情况，选择不同喂养方式，如自行哺乳、经胃或十二指肠导管等，哺乳量应根据上述情况而定，早产儿理想的体重增长每天为10～15g/kg。若喂养不耐受或哺乳量不能满足所需热量需求者，应辅以胃肠外静脉营养。

3. 呼吸管理　保持呼吸道通畅，避免因颈部弯曲而导致呼吸道阻塞的发生。若出现发绀时应查找原因，同时予以吸氧，以维持动脉血氧分压50～70mmHg（6.7～9.3kPa）或经皮血氧饱和度90%～95%为宜。切忌给早产儿常规吸氧。如出现呼吸暂停，轻者经弹、拍打足底或刺激皮肤等可恢复呼吸；重者需经面罩或气管插管复苏囊复苏，同时应寻找原因并转入NICU进行监护和治疗。

反复发作者可给予氨茶碱静脉注入，负荷量为4～6mg/kg，8～12小时后给予维持量1.5～3mg/kg，以后每8～12小时1次，或采用持续呼吸道正压。

4. 预防感染　新生儿护理和处置均应注意无菌操作。婴儿室工作人员如患上呼吸道或皮肤感染，应暂时隔离。接触新生儿前应洗手。为预防感染还应做到以下几方面：①保持呼吸道通畅；②保持脐带残端清洁和干燥；③保持皮肤清洁等；④尽量减少有创性的医疗操作等。

5. 维生素及微量元素补充　足月儿生后应肌注1次维生素K_1，剂量为1mg，早产儿应连续应用3次（可每日一次），剂量同前。抗生素连续应用2周以上者，也应考虑补充维生素K_1。生后4天加维生素C，剂量为50～100mg/d。10天后加维生素A 500～1000IU/d及维生素D 400～1000IU/d。4周后添加铁剂，足月儿每日给元素铁2mg/kg，极低出生体重儿每日给3～4mg/kg。并同时加用维生素E 25U和叶酸2.5mg，每周2次。

6. 其他　生后3天接种卡介苗；生后1天、1个月、6个月时应各注射乙肝疫苗1次。此外，目前已开展新生儿期先天性甲状腺功能减低症及苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷病的早期筛查。

第三节　新生儿重症监护和常频机械通气

一、新生儿重症监护

新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）即Ⅲ级新生儿病房，一般应设立在医学院校的附属医院或较大的儿童医院，是一个相对独立的医疗区域。NICU除拥有一支训练有素、技术精湛及富于责任心的医护队伍外，还应具备完善的监护装置、先进的诊疗设备及新生儿转运系统，负责接受Ⅰ、Ⅱ级新生儿病房及院外转来的危重新生儿的抢救和治疗。由于NICU的建立和逐步完善，危重新生儿特别是极低、超低出生体重儿的病死率已明显下降。

（一）监护对象　需要密切监护或抢救治疗的新生儿均应为监护对象，主要包括①出生时Apgar评分≤3分，10分钟≤6分，生后1小时有疾病表现者；②急慢性脏器衰竭；③严重的呼吸暂停；④极低出生体重儿和超低出生体重儿；⑤进行机械通气及拔管后24小时内患儿；⑥溶血病需换血者；⑦反复惊厥发作者；⑧接受完全静脉营养患儿；⑨较大手术后24小时内的患儿；⑩糖尿病母亲婴儿等。

（二）常用监护项目　对处于生命垂危状态或具有潜在威胁生命因素的新生儿，必须应用监护仪器对生命指标进行连续监测。各型监护仪均配有报警系统，医护人员可根据患儿具体情况设立报警阈值，若监测指标超过阈值仪器自动报警，使医护人员及早发现病情变化，及时予以处理。同时监护仪还可连续记录和存储生命指标变化。

1. 心电监护　主要监测患儿的心率、节律和心电波形变化如心率增快、减慢、各种心律紊乱和各种原因引起的心电特征性表现等。

2. 呼吸监护　主要监测患儿的呼吸频率、呼吸节律变化及呼吸暂停。

3. 血压监护　①直接测压法（创伤性）：经动脉（多为脐动脉）插入导管直接连续测量血压。其测量值准确，但操作复杂，并发症多，临床仅在周围灌注不良时应用；②间接测压法（无创性）：将袖带束于患儿上臂间接定时测量，自动显示收缩压、舒张压和平均动脉压。其测量值准确性不及直接测压法，但方法简便，无并发症。是目前国内NICU中最常用的血压监测方法。

4. 体温监测　置婴儿于热辐射式抢救台上或暖箱内，将体温监测仪传感器分别置于腹壁皮肤和肛门内，其腹壁皮肤温度、核心温度和环境温度则自动连续显示。

5. 经皮血气监测　包括经皮氧分压（$TcPO_2$）、二氧化碳分压（$TcPCO_2$）及脉搏氧饱和度监护仪（$TcSO_2$）。具有无创、连续、自动、操作简便并能较好地反映血气变化趋势等优点，但测量值较动脉血气值有一定差距，尤其在周围血液循环灌注不良时，其准确性更差，因此，在应用经皮血气监测同时，应定期检测动脉血气。由于$TcSO_2$相对较准确，故是目前NICU中动态血氧监测的最

常用手段。

二、新生儿常频机械通气

呼吸衰竭是NICU常见的危重症之一，由于新生儿呼吸系统代偿能力低下，多数呼吸衰竭患儿需机械通气治疗。NICU中常用的机械通气方式，包括高频机械通气、常频机械通气及持续气道正压通气等，其中常频机械通气使用的频率较高。新生儿常频呼吸机类型为持续气流、压力限定-时间转换型呼吸机（continuous flow，pressure-limited and time-cycled ventilator）。所谓持续气流是指呼吸机在吸气相和呼气相均持续向其管道内送气，吸气相呼气阀关闭气体送入肺内，呼气相呼气阀开放，由于肺的弹性回缩气体排入大气；压力限定是指在吸气相所设定的呼吸机管道和气道内的最高压力，超过此压力时气体通过泄压阀排出；时间转换是指呼气阀根据设定的吸气时间及频率进行关闭和开放的转换。

（一）呼吸机主要参数及其作用

1. 吸气峰压（peak inspiratory pressure, PIP） 是指吸气相呼吸机管道和气道内的气体最高压力。提高PIP可使肺泡扩张，增加潮气量和肺泡通气量，降低$PaCO_2$；同时增加通气血流比（V/Q），改善氧合，提高PaO_2。所需PIP的高低与肺顺应性大小相关，肺部病变越重顺应性越差，则所需的PIP应越高，以保证需要的潮气量。但PIP过高可使原已扩张的肺泡过度膨胀，肺泡周围毛细血管血流减少，V/Q过大，同时过高的PIP也可降低静脉回流和心输血量，因此使PaO_2降低；当PIP超过30cmH_2O（2.99kPa），则增加肺气压伤和慢性肺疾病（chronic lung disease，CLD）的危险性。因此，调定PIP应以胸廓起伏适中、听诊呼吸音清晰及$PaCO_2$正常为宜。

2. 呼气末正压（positive end-expiratory pressure，PEEP） 是指呼气相管道和气道内的气体压力。适宜的PEEP可防止呼气相肺泡和终末气道萎陷，维持正常的功能残气量（functional residual capacity，FRC），进而改善V/Q和肺顺应性，从而升高PaO_2。过高的PEEP则可降低肺顺应性、减少潮气量和肺泡通气量，阻碍静脉回流，使PaO_2降低，$PaCO_2$升高。因此，调定PEEP应综合血气结果、胸片呼气末膈肌位置及肺野透过度等结果。

3. 呼吸频率（respiratory rate，RR） 即呼吸机送气频率。频率变化主要改变每分肺泡通气量，影响$PaCO_2$。当潮气量或PIP与PEEP的差值不变时，增加RR能增加每分通气量，从而降低$PaCO_2$。一般情况下，频率在一定范围内变化并不改变PaO_2。高RR通气，可使$PaCO_2$降低，进而舒张肺血管，是治疗新生儿持续肺动脉高压（PPHN）传统而有效的方法。撤离呼吸机前，RR常调到5～10次，此时只需将吸气时间固定在0.5～0.75秒即可，呼气时间可以很长，因呼吸机管道内持续有气流，患儿可在较长的呼气时间内进行自主呼吸，保证气体交换。

4. 吸气时间（time of inspiration，TI）、呼气时间（time of expiration，TE）和吸呼比（inspiration and expiration ratio，I/E） TI是指呼气阀关闭，气体进入肺内的时间。该值可被调定。TE和I/E随TI和RR的变化而改变，其中TI、TE及RR的相互关系可用公式表示：

$$RR=60/(TI+TE)$$

TI主要用于改变平均气道压（mean airway pressure，MAP），因此是改善氧合的重要参数，但其作用小于PIP或PEEP。若TI过长，使肺泡持续扩张，增加肺血管阻力，影响静脉回流和心输出量，可引起肺气压伤及CLD；如果TI过短，可产生非调定的PIP下降（实际PIP达不到所调定的PIP），不利于低氧血症的纠正。以往TI多用0.6～1.0秒，现主张用0.3～0.6秒。但适宜TI的设定应考虑肺顺应性的高低和气道阻力的大小，即肺部疾病的性质及严重程度。

TE是指呼气阀开放，胸廓弹性回缩将肺内气体排除的时间，是影响CO_2排除的参数之一。适宜TE的设定也应考虑到肺部疾病的性质及严重程度， TE设定过短，肺内气体潴留， 可产生非调定的PEEP（实际PEEP高于调定的PEEP），引起$PaCO_2$升高。

I/E通常情况下应小于1，主要受TI影响，因此I/E对PaO_2影响较大，因其不改变潮气量，故对

$PaCO_2$无明显影响。

5. 流量（flow rate，FR）　FR是单位时间呼吸机送入管道和气道的气体量，是决定气道压力波型的重要因素。低流量通气（0.5 ~ 3.0L/min）时，气道压力升高缓慢，达PIP的时间较长，压力波型为正弦波近似三角形，此波型与自主呼吸时的压力波型类似，可减少气压伤的发生。但低流速时，MAP低，不易纠正低氧血症；同时因气道开放压力不足易形成死腔通气，也可使$PaCO_2$升高；高流量通气（4 ~ 10L/min或更高），气道压力升高迅速，达PIP的时间短，压力波型为方型波，相同PIP情况下，方型波MAP值约为正弦波的2倍，可明显改善氧合。高RR通气时，因吸气时间短，要达到设定的PIP，常需要高流量通气。但过高流量通气也造成大量气体浪费。新生儿呼吸机常用流量为8 ~ 12L/分。

6. 吸入氧分数（fraction of inspiratory oxygen，FiO_2）　是指呼吸机送入管道和气道中气体的氧分数，其意义同氧浓度。增加FiO_2可使肺泡氧分压增加，从而提高PaO_2，是最直接和方便的改善氧合方法。但长时间给予高浓度氧可增加早产儿CLD和视网膜病（retinopathy of prematurity，ROP）的发生风险。

（二）机械通气参数调节原则　机械通气的基本目的是促进有效的通气和气体交换，包括CO_2的及时排出和O_2的充分摄入，使血气结果在正常范围。

1. CO_2的排出　CO_2极易从血液弥散到肺泡内，因此血中CO_2的排出主要取决于进出肺内的气体总量，即每分肺泡通气量，其计算公式为：

$$每分肺泡通气量=（潮气量-死腔量）\times RR$$

死腔量是指每次吸入潮气量中分布于气管内，不能进行气体交换的部分气体，因其相对恒定，故增加潮气量或RR，可增加每分肺泡通气量，促进CO_2的排出，降低$PaCO_2$，潮气量对CO_2的影响大于RR。定容型呼吸机的潮气量可通过旋钮直接设置；定压型呼吸机的潮气量主要取决于肺的顺应性和吸、呼气时肺泡内的压力差。一般情况下，肺顺应性在一段时间内相对恒定，故其潮气量主要取决于PIP与PEEP的差值，差值大则潮气量大，反之则小。通气频率也是影响每分肺泡通气量的重要因素之一，在一定范围内，频率的增加可使每分肺泡通气量增加，$PaCO_2$下降。此外患儿在机械通气过程中自主呼吸频率的变化也是影响通气的因素。当$PaCO_2$增高时，可通过增大PIP与PEEP的差值（即提高PIP或降低PEEP）或调快呼吸机频率来使$PaCO_2$降低，反之亦然。至于这几个参数调哪一个，需结合具体病情和PaO_2值而定。

2. O_2的摄取　动脉氧合主要取决于MAP和FiO_2。MAP是一个呼吸周期中施于气道和肺的平均压力，MAP值等于一个呼吸周期中压力曲线下的面积除以该周期所用的时间，其公式为：

$$MAP=K\times(PIP\times TI+PEEP\times TE)/(TI+TE)$$

K：常数（正弦波为0.5，方形波为1.0）

MAP应用范围一般为5 ~ 15cmH_2O（0.49 ~ 1.47kPa）。从公式可见：提高PIP、PEEP及I/E中任意一项均可使MAP值增大，提高PaO_2。在考虑增大MAP时，应注意下列几个问题：①PIP的作用大于PEEP及I/E；②当PEEP过高，PaO_2升高则不明显甚或下降；③过高的MAP可导致肺泡过度膨胀，静脉回流受阻，心搏出量减少，氧合降低，并可引起肺气压伤。除增加MAP外，提高FiO_2也是直接而有效增加PaO_2的方法。

总之，影响$PaCO_2$的主要参数是RR和PIP与PEEP的差值；影响PaO_2的主要参数是MAP（PIP、PEEP和I/E）及FiO_2。临床上应根据PaO_2和$PaCO_2$值的大小，遵循上述原则，并综合考虑各参数的具体正、副作用进行个体化调定。

（三）新生儿常用基本通气模式

1. 持续气道正压（continuous positive airway pressure，CPAP）　也称自主呼吸（spontaneous breathing，Spont.）是有自主呼吸的患儿在整个呼吸周期中接受高于大气压的气体。由于呼气末增加了气体存留，FRC增加，防止了呼气末肺泡萎陷，从而提高氧合及减少肺内分流。也可作为

应用或撤离呼吸机前的一种过渡通气方式。低氧血症、轻型RDS和频发呼吸暂停者，多主张先经鼻塞CPAP，但因易吞入空气导致腹胀，使用时应放置胃管以排气；经气管插管CPAP虽疗效好但可增加气道阻力和呼吸功，只是在应用或撤离呼吸机前的一段时间内使用。CPAP的压力为4～10cmH_2O（0.39～0.98kPa），气体流量最低为患儿3倍的每分通气量或5L/分，应根据需要调整FiO_2，不宜长时间应用纯氧；气管插管CPAP时气体需加热湿化，温度32℃，湿度100%，以免降低体温和痰液干燥；CPAP压力过高，可引起$PaCO_2$升高，影响静脉回流。

2. 间歇指令通气（intermittent mandatory ventilation，IMV） 也称间歇正压通气（intermittent positive pressure ventilation，IPPV）。IMV是指呼吸机以预设的频率、压力和吸气时间对患儿施以正压通气，在两次正压通气之间则患儿进行自主呼吸。患儿总通气量＝自主呼吸通气量＋正压通气量；患儿接受正压通气的频率等于呼吸机的预设频率。此方式由于机器送气经常与患儿的呼气相冲突即人机不同步，故可导致气胸，也有报道该通气模式可增加CLD、脑室内出血和脑室周围白质软化的发生率。

3. 同步间歇指令通气（synchronized intermittent mandatory ventilation，SIMV） 是指呼吸机通过识别患儿吸气初期气道压力或气体流速或腹部阻抗的变化，触发呼吸机以预设的参数进行机械通气，即与患儿吸气同步；当患儿呼吸暂停或无自主呼吸时，呼吸机则以设定的频率控制通气。患儿的吸气只有在呼吸机按预设频率送气前的较短时间内才能触发呼吸机的机械通气，因此，患儿接受正压通气的频率也等于呼吸机的预设频率。SIMV解决了IMV的人机不同步现象，从而避免其副作用。

4. 辅助-控制通气（assist/control ventilation，A/C） 也称为同步间歇正压通气（synchronized intermittent positive pressure ventilation，SIPPV）。A/C是辅助通气与控制通气相结合的通气模式。所谓辅助通气是指患儿的自主吸气触发机械通气，提供与自主呼吸频率相同并且同步的机械通气；所谓控制通气是指呼吸机按预设的频率进行机械通气。当患儿有自主呼吸时，呼吸机予以辅助通气，否则将完全依赖控制通气。因此，应用A/C时患儿接受的机械通气频率≥预设频率。自主呼吸较快时也可导致过度通气，故应及时调低压力或更改通气模式。

（四）常频机械通气的临床应用

1. 机械通气指征 目前国内外尚无统一标准，其参考标准为①FiO_2=0.6，$PaO_2 < 50$mmHg（6.7 kPa）或$TcSO_2 < 85\%$（紫绀型先心病除外）；②$PaCO_2 > 60$～70mmHg（7.8～9.3kPa）伴pH < 7.25；③严重或药物治疗无效的呼吸暂停。具备上述任意一项者即可经气管插管应用机械通气。

2. 呼吸机初始参数 初调参数应因人、因病而异。新生儿常见疾病机械通气初调参数见表7-3。

表7-3 新生儿常见疾病机械通气初调参数

	PIP（cmH_2O）	PEEP（cmH_2O）	RR（bpm）	TI（sec）	FR（L/min）
呼吸暂停	10～12	2～4	15～20	0.5～0.75	8～12
RDS	20～30	4～6	20～60	0.3～0.5	8～12
MAS	20～25	2～4	20～40	0.5～0.75	8～12
肺炎	20～25	2～4	20～40	< 0.5	8～12
PPHN	20～30	2～4	50～120	< 0.5	15～20
肺出血	25～30	6～8	35～45	0.5～0.75	8～12

3. 适宜呼吸机参数判定 临床上以患儿口唇、皮肤无发绀，双侧胸廓适度起伏，双肺呼吸音清晰为宜；动脉血气结果是判断呼吸机参数是否适宜的金标准。初调参数或参数变化后15～30分钟应检测动脉血气，血气结果如在表7-4范围内表明参数合适，否则应立即调整参数。病情稳定可间隔4～6小时测定血气。

表7-4 新生儿适宜PaO_2、$PaCO_2$及$TcSO_2$值

	PaO_2 (mmHg)	$TcSO_2$ (%)	$PaCO_2$ (mmHg)	pH值
一般疾病	50～80	90～95	40～60	7.35～7.45
PPHN	80～100	95～98	35～45	7.35～7.45

4. 参数调节幅度 一般情况下每次调节1或2个参数，每次参数变化的幅度见表7-5，但在PPHN早期，参数调节幅度应适当减小，否则会导致$TcSO_2$的再次下降。在血气结果偏差较大时，也可多参数一起调整。每个人调整参数的经验及习惯不同，只要掌握各参数的作用和参数调节原则，根据血气分析结果，有条件最好结合肺功能波形，均能取得理想的效果。原则是在保证有效通、换气功能的情况下，使用最低的压力和FiO_2，以减少肺气压伤和氧中毒的发生。

表7-5 呼吸机参数调节幅度值

呼吸机参数	调节幅度
PIP	1～2cmH_2O
PEEP	1～2cmH_2O
TI	0.05～0.1sec
RR	5bpm
FiO_2	0.05

（五）撤离呼吸机 当原发病好转，感染基本控制，一般状况良好，动脉血气结果正常时应逐渐降低呼吸机参数，锻炼和增强自主呼吸；当PIP≤18cmH_2O，PEEP=2cmH_2O，频率≤10次/分，FiO_2≤0.4时，动脉血气结果正常，可转为CPAP（气道压力值同PEEP），维持1～4小时，血气结果仍保持正常即可撤离呼吸机。低出生体重儿由于自主呼吸弱，气管导管细，阻力较大，故可不经过CPAP而直接撤离呼吸机。

（六）机械通气常见合并症 ①呼吸机相关肺炎：是最常见的并发症。由于长时间气管插管和/或应用呼吸机引起的继发性肺内感染，可加重原发疾病，影响呼吸机的撤离。常见致病菌有克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌及不动杆菌。②肺气漏（pulmonary air leak，PAL）：多由CMV的压力过高所致。包括肺间质气肿、气胸、气腹、心包积气、纵隔积气、皮下气肿和空气栓塞。③CLD：由于长时间机械通气、吸入高浓度氧或感染等因素所致。目前将其定义为生后28天或纠正胎龄（胎龄+日龄）36周时仍需吸氧并伴胸片异常者。主要病理变化为肺发育障碍和肺间质纤维化。④ROP：除机械通气外，主要长时间吸入高浓度氧所致，其病理特征为晶体后纤维组织增生。严重病例可失明。

第四节 新生儿窒息

新生儿窒息（asphyxia of newborn）是指生后1分钟内无自主呼吸或未能建立规律呼吸而导致低氧血症和混合性酸中毒。我国每年出生的新生儿中，约有7%~10%（140万～200万）新生儿发生窒息，其中约30万左右留有不同程度的神经系统后遗症。

【病因】 新生儿窒息可由多种原因所致，包括产前、产时及产后，其中出生前因素约20%，出生时因素约70%，出生后仅占10%。可以是几种病因同时存在，也可是一种病因通过不同的途径而起作用。

（一）孕妇疾病 ①缺氧：呼吸功能不全、严重贫血及CO中毒等；②胎盘循环功能障碍：心力衰竭、血管收缩（如妊娠高血压综合征）、低血压、心动过缓等。此外，年龄≥35岁或＜16岁及多胎妊娠等窒息发生率较高。

（二）胎盘异常 前置胎盘、胎盘早剥和胎盘老化等。

（三）脐带异常 脐带受压、脱垂、绕颈、打结、过短和牵拉等。

（四）胎儿因素 ①早产儿、小于胎龄儿、巨大儿等；②某些畸形：如后鼻孔闭锁、肺膨胀不全、先天性心脏病等；③宫内感染：如神经系统受损；④呼吸道阻塞：如胎粪吸入等。

（五）分娩因素 难产，高位产钳、胎头吸引、臀位；产程中麻醉药、镇痛药及催产药使用不当等。

【病理生理】 正常新生儿应于生后2秒开始呼吸，5秒后啼哭，10秒到1分钟出现规律呼吸。新生儿窒息其本质为缺氧。

（一）缺氧后的细胞损伤

1. 可逆性细胞损伤 缺氧首先是线粒体内氧化磷酸化发生障碍，ATP产生减少甚至停止，从而使葡萄糖无氧酵解增强、细胞毒性水肿及细胞内钙超载发生。若此阶段能恢复血流灌注和供氧，上述变化可完全恢复，一般不留后遗症。

2. 不可逆性细胞损伤 长时间或严重缺氧导致线粒体形态异常和功能变化，细胞膜损伤及溶酶体破裂。此阶段即使恢复血流灌注和供氧，上述变化亦不可完全恢复，存活者多遗留后遗症。

3. 血流再灌注损伤 复苏后，由于血流再灌注可导致细胞内钙超载和氧自由基增加，从而引起细胞损伤的进一步加重。

（二）窒息的发展过程

1. 原发性呼吸暂停（primary apnea） 缺氧初期，机体出现代偿性血液重新分配。由于儿茶酚胺分泌增加和其选择性血管收缩作用，优先保证脑、心及肾上腺的血液供应，而肺、肾、消化道、肌肉及皮肤等器官的血流量减少。此时由于缺氧而导致的呼吸停止，即原发性呼吸暂停。表现为肌张力存在，心率先增快后减慢，血压升高，伴有发绀。此阶段若病因解除，经清理呼吸道和物理刺激即可恢复自主呼吸。

2. 继发性呼吸暂停（secondary apnea） 原发性呼吸暂停阶段病因仍不能解除，缺氧持续存在，导致心、脑等重要器官血流量减少，胎儿出现几次喘息样呼吸，继而出现呼吸停止，即继发性呼吸暂停。此时表现为肌张力消失，周身皮肤青紫加重或苍白，心率和血压持续下降，此阶段已对清理呼吸道和物理刺激无反应，需正压通气方可恢复自主呼吸。

临床上有时难以区分原发性和继发性呼吸暂停，为不延误抢救，均可按继发性呼吸暂停处理。

【临床表现】

（一）胎儿宫内窘迫 首先出现胎动增加、胎心增快，胎心率≥160次/分；晚期则胎动减少（<20次/12小时），甚至消失，胎心减慢，胎心率<100次/分，严重时甚至心脏停搏；窒息可导致肛门括约肌松弛，排出胎便，使羊水呈黄绿色。

（二）窒息程度判定 Apgar评分是临床评价出生窒息程度的经典而简易方法。①评价时间：分别于生后1分钟和5分钟进行；②内容：包括皮肤颜色（appearance）、心率（pulse）、对刺激的反应（grimace）、肌张力（activity）和呼吸（respiration）（见表7-6）；③评价标准：每项0～2分，总共10分。1分钟Apgar评分8～10为正常，4～7分为应密切注意窒息的可能性，0～3分为窒息；④评估的意义：1分钟评分反映窒息严重程度，5分钟评分除反映窒息严重程度外，还可反映窒息复苏的效果及帮助判断预后；⑤注意事项：应客观、快速及准确进行评估；胎龄小的早产儿成熟度低，虽无窒息，但评分较低；孕母应用镇静药等，评分可较实际的低。

表7-6 新生儿Apgar评分内容及标准

体征	0分	1分	2分
皮肤颜色	青紫或苍白	躯干红四肢紫	全身红
心率（次/分）	无	<100	>100
弹足底或插鼻管后反应	无反应	有皱眉动作	哭，喷嚏
肌张力	松弛	四肢略屈曲	四肢活动
呼吸	无	慢，不规则	正常，哭声响

（三）并发症　由于窒息程度不同，发生器官损害的种类及严重程度各异，重度窒息可引起多器官损害，常见并发症有如下几种：①中枢神经系统：缺氧缺血性脑病和颅内出血；②呼吸系统：胎粪吸入综合征、呼吸窘迫综合征及肺出血等；③心血管系统：缺氧缺血性心肌损害、持续性肺动脉高压等；④泌尿系统：急性肾小管坏死（ATN），肾功能不全及肾静脉血栓形成等；⑤代谢方面：低血糖或高血糖，低钙及低钠血症等；⑥消化系统：应激性溃疡和坏死性小肠结肠炎等。此外，窒息导致血小板数量及功能异常，严重时发生DIC，还可导致黄疸加重及持续时间延长。

【辅助检查】　对宫内缺氧胎儿，胎头露出宫口时取头皮血进行血气分析，以估计宫内缺氧程度；生后应检测动脉血气、血糖、电解质、血尿素氮和肌酐等生化指标。

【诊断】　目前我国新生儿窒息的诊断及程度判定多仍沿用Apgar评分。1996年美国儿科学会（AAP）和妇产科学会（ACOG）将围生期窒息定义为：①脐动脉血气分析结果为严重的代谢性酸中毒或混合型酸中毒（$pH < 7$）；②Apgar评分0～3分持续5分钟以上；③新生儿早期有神经系统表现，如抽搐、肌张力低下、昏迷等；④出生早期有多器官功能不全的证据。AAP/ACOG再次强调Apgar评分不应作为评估低氧及预测神经损伤的唯一依据。

【治疗与预防】　复苏（resuscitation）必须分秒必争，由产、儿科医生合作进行。

（一）复苏方案　采用国际公认的ABCDE复苏方案。①A（airway）清理呼吸道；②B（breathing）建立呼吸；③C（circulation）恢复循环；④D（drugs）药物治疗；⑤E（evaluation and environment）评估和环境（保温）。其中评估和环境（保温）贯穿于整个复苏过程中。

执行ABCD每一步骤的前后，应对评价指标，即呼吸、心率（计数6秒钟心率然后乘10）和皮肤颜色进行评估。根据评估结果做出决定，执行下一步复苏措施。即应遵循：评估→决定→操作→再评估→再决定→再操作，如此循环往复，直到完成复苏。

严格按照A→B→C→D步骤进行复苏，其顺序不能颠倒。大多数经过A和B步骤即可复苏，少数则需要A、B及C步骤，仅极少数需要A、B、C及D步骤才可复苏。复苏初期可用纯氧（目前证据尚不足以证明空气复苏的有效性），以后通过监测动脉血气值或经皮血氧饱和度，逐步调整吸入气的氧浓度。

（二）复苏步骤　将出生新生儿置于预热的自控式开放式抢救台上，设置腹壁温度为36.5℃。用温热毛巾揩干头部及全身，以减少散热；摆好体位，肩部以布卷垫高2～3cm，使颈部轻微伸仰，然后进行复苏。

1. 清理呼吸道（A）　如羊水清或稍浑浊，应立即吸净口和鼻腔的黏液，因鼻腔较敏感，受刺激后易触发呼吸，故应先吸口腔，后吸鼻腔，见图7-2；如羊水混有胎粪，吸净口腔和鼻腔分泌物后心率＜100次/分，无自主呼吸，肌张力低，应立即气管插管吸净气道内的胎粪。

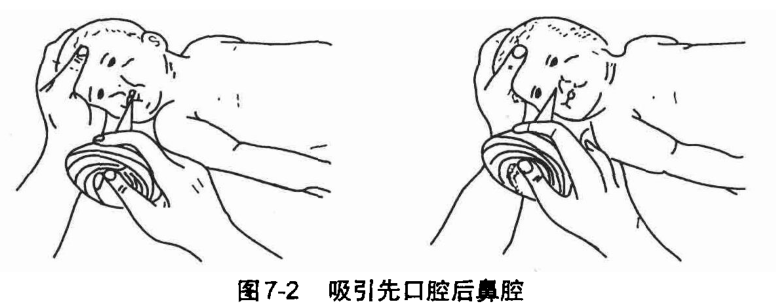


图7-2　吸引先口腔后鼻腔

2. 建立呼吸（B）　包括触觉刺激和正压通气。①触觉刺激：清理呼吸道后拍打或弹足底1～2次或沿长轴快速摩擦腰背皮肤1～2次，见图7-3、图7-4。如出现正常呼吸，心率＞100次/分，肤色红润可继续观察。②正压通气：经触觉刺激后无自主呼吸或无规律呼吸建立，或心率＜100次/分，或持续性中心性青紫，均应采用面罩和复苏囊进行正压通气，见图7-5。通气频率40～60次/分钟，吸呼之比为1∶2，压力20～40cmH$_2$O（2.0～3.9kPa），以胸廓起伏适中和听诊呼吸音正常为宜。若

面罩正压通气30秒后，仍无规律性呼吸或心率 < 100次/分，需进行气管插管正压通气。

3. 恢复循环（C）即胸外心脏按压。如气管插管正压通气30秒后，心率 < 60次/分或在60～80次/分之间不再增加，应在继续正压通气的条件下，同时进行胸外心脏按压。通常采用双拇指或中食指按压胸骨体下1/3处，频率为120次/分（每按压3次，正压通气1次），按压深度为胸廓前后径的1/3，见图7-6。

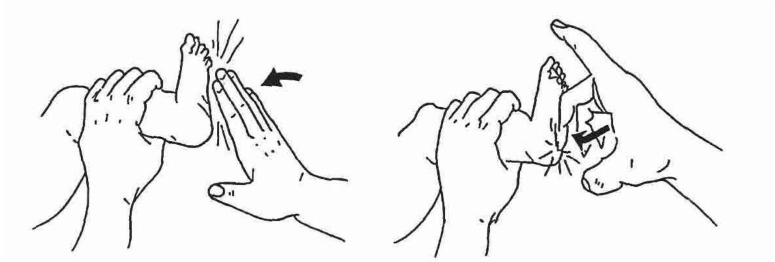


图7-3 拍打及弹足底

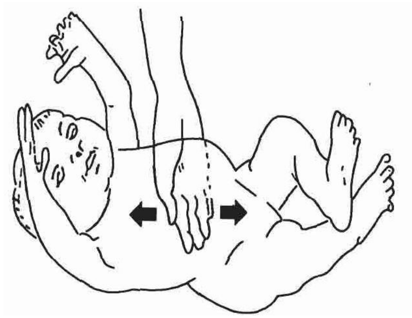


图7-4 摩擦后背

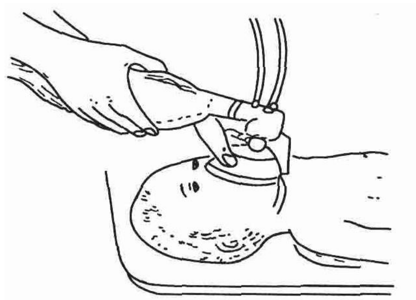
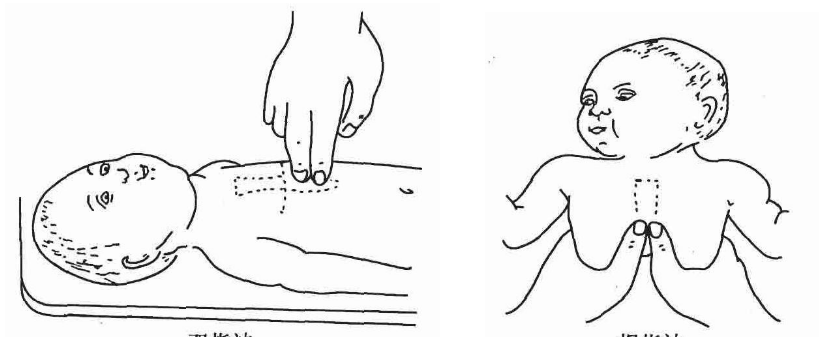


图7-5 面罩正压通气



双指法 拇指法

图7-6 胸外心脏按压

4. 药物治疗（D） ①肾上腺素：经过胸外心脏按压30秒后，心率仍然 < 80次/分或为0，应立即给予1∶10000肾上腺素0.1～0.3ml/kg，静推或气管内注入，5分钟后可重复一次。②扩容剂：如有急性失血或伴有低有效血容量表现时，应给予扩容剂如生理盐水或全血、血浆和5%白蛋白等。剂量为每次10ml/kg，静脉输注。③碳酸氢钠：如疑似或血气分析证实代谢性酸中毒存在时，在保证通气的条件下，给予5%碳酸氢钠3～5ml/kg，稀释成1.4%后缓慢静脉推注（代谢性酸中毒是否需要碱性药物纠正尚存在争议）。④多巴胺：应用上述药物后，仍有循环不良者可加用多巴胺，开始剂量为2～5μg/（kg·min）静脉点滴，以后根据病情可增加剂量。⑤纳洛酮：如窒息患儿的母亲产前4小时内用过吗啡类麻醉或镇痛药，应给予纳洛酮，每次0.1mg/kg，静脉或肌肉注射，也可气管内注入。

（三）复苏后的监护和转运 复苏后需监测体温、呼吸、心率、血压、尿量、肤色、血气、血糖和电解质等。如并发症严重，需转运到NICU治疗，转运中需注意保温、监护生命指标和予以必要的治疗。

【预防】 ①加强围产保健，及时处理高危妊娠；②加强胎儿监护，避免宫内胎儿缺氧；③监测临产孕妇，避免难产；④推广复苏技术，培训接产人员；⑤各级医院产房内需配备复苏设备，高危妊娠分娩时必须有掌握复苏技术的人员在场。

第五节 新生儿缺氧缺血性脑病

新生儿缺氧缺血性脑病（hypoxic-ischemic encephalopathy，HIE）是因围生期窒息而导致脑的缺氧缺血性损害，包括特征性的神经病理及病理生理改变，临床表现为一系列脑病的症状，部分患儿可留有不同程度的神经系统后遗症。本病仍是我国目前导致新生儿死亡及小儿致残的主要疾病之一。

【病因与病理】

1. 病因 围生期窒息是引起HIE的最主要原因（详见本章第四节），凡能引起窒息的各种因素均可导致HIE。此外，出生后因严重心肺疾病而导致的低氧血症也可引发HIE的发生。

2. 病理学改变 目前认为HIE至少有5种基本类型的病理改变，常见病理变化如下：①选择性神经元坏死：主要累及大脑和小脑皮质的神经元，重者累及脑干及延髓的神经元；②基底节丘脑损伤：主要累及基底神经节和丘脑损伤，常呈双侧对称性，外观如大理石样，故又称大理石样变；③大脑矢状旁区损伤：常见于足月儿，多累及大脑额中回，经旁中央区至枕后部位；④脑梗死：由于大脑动脉及其分支的阻塞而引起该供血区域的缺血坏死，大脑中动脉最易受累，左侧较右侧多见；⑤脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia，PVL）：早产儿多见，包括局灶性和弥漫性。局灶性PVL主要位于侧脑室的额部、体部和枕部三角区。

【发病机制】

（一）脑血流分布不平衡 缺氧缺血时，全身血流重新分配，血液优先供应一些重要器官，如心、脑、肾上腺等。尽管脑血流量增加，但并非脑内各区域的供血都均匀增加，首先保证代谢最旺盛的部位，如基底核、丘脑、脑干和小脑等，而在脑动脉终末供血区域仍然是血流分布最薄弱部位。因此，一旦体内的代偿机制丧失，使脑血流量减少，脑动脉终末供血区域将最先受累，故足月儿易发生矢状旁区损伤，早产儿易发生PVL。

（二）脑血流自动调节功能不完善 脑血流具有自动调节功能，但新生儿的这种自主调节范围较小，轻微的血压波动即可导致脑的过度灌注或缺血。缺氧缺血时，导致脑血管的自动调节功能障碍，形成“压力被动性脑循环”，即脑血液灌注随全身血压的变化而波动，若血压增高，可因脑血流的过度灌注而发生出血，若血压下降，可因脑血流的减少而发生缺血性脑损伤。

（三）脑组织代谢改变 葡萄糖是脑组织能量的主要来源。缺氧时脑组织的无氧酵解增加，组织中乳酸堆积、ATP产生减少，细胞膜上钠-钾泵、钙泵功能不足，使Na^+、Ca^{2+}与水进入到细胞内，导致细胞毒性脑水肿。此外，目前认为氧自由基、兴奋性氨基酸、一氧化氮和炎症因子等也与HIE发生有关，最终是脑细胞发生水肿、坏死和凋亡。

【临床表现】 主要表现为意识障碍、兴奋或抑制、肌张力及原始反射改变、惊厥和颅内高压等神经系统表现，重者可出现中枢性呼吸衰竭。惊厥常发生在出生后12～24小时，脑水肿则在36～72小时内最明显。根据临床表现可分为轻、中、重度（表7-7）。

【辅助检查】

1. 实验室检查 出生时通过新生儿脐血的血气分析结果，了解患儿的宫内缺氧状况。血清肌酸激酶的同功酶CK-BB主要存在于脑和神经组织中，神经元特异性烯醇化酶（NSE）主要存在于神经元和神经内分泌细胞中，故HIE时血浆中CK-BB（正常值＜10U/L）及NSE（正常值＜6μg/L）活性升高，可帮助判定脑损伤的程度。

2. 影像学检查 B超具有无创价廉的优点，并可在床旁进行操作，对脑水肿早期诊断较为敏感，

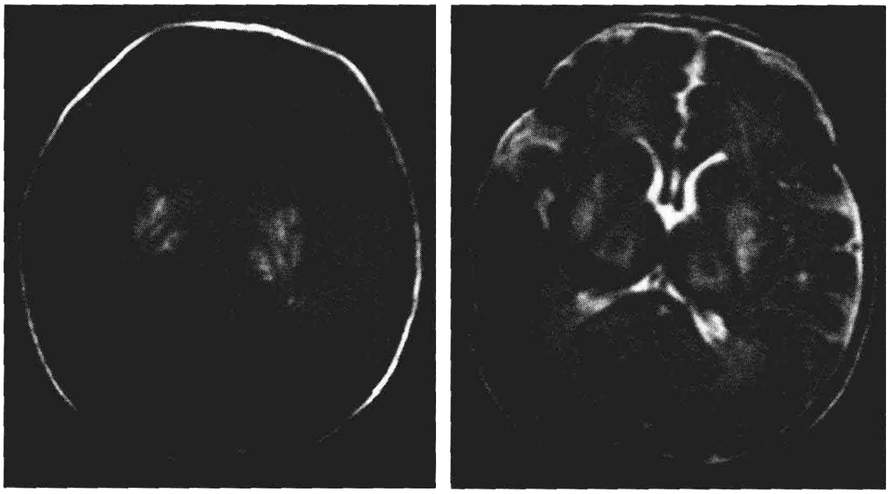
表7-7 HIE临床分度

分度	轻度	中度	重度
意识	兴奋抑制交替	嗜睡	昏迷
肌张力	正常或稍增加	减低	松软或间歇性伸肌张力增高
拥抱反射	活跃	减弱	消失
吸吮反射	正常	减弱	消失
惊厥	可有肌阵挛	常有	有或持续状态
中枢性呼衰	无	有	明显
瞳孔改变	正常或扩大	缩小，对光反射迟钝	不对称或扩大
EEG	正常	低电压痫样放电	爆发抑制，等电压
病程及预后	症状在72小时内消失，预后好	症状在14天内消失。可能有后遗症	症状可持续数周。病死率高。存活者多有后遗症

但对矢状旁区的损伤难以识别。CT有助于了解颅内出血的部位和程度，对识别基底节丘脑损伤、脑梗死、脑室周围白质软化也有一定的参考作用。磁共振成像（MRI）则是目前明确HIE病理类型（特别是B超和CT难以识别矢状旁区损伤）（图7-7，图7-8，图7-9，图7-10）、判定病变程度及评价预后的重要手段，特别是弥散加权成像（DWI）对早期（病后1或2天）评价脑损伤提供了重要的影像学信息。

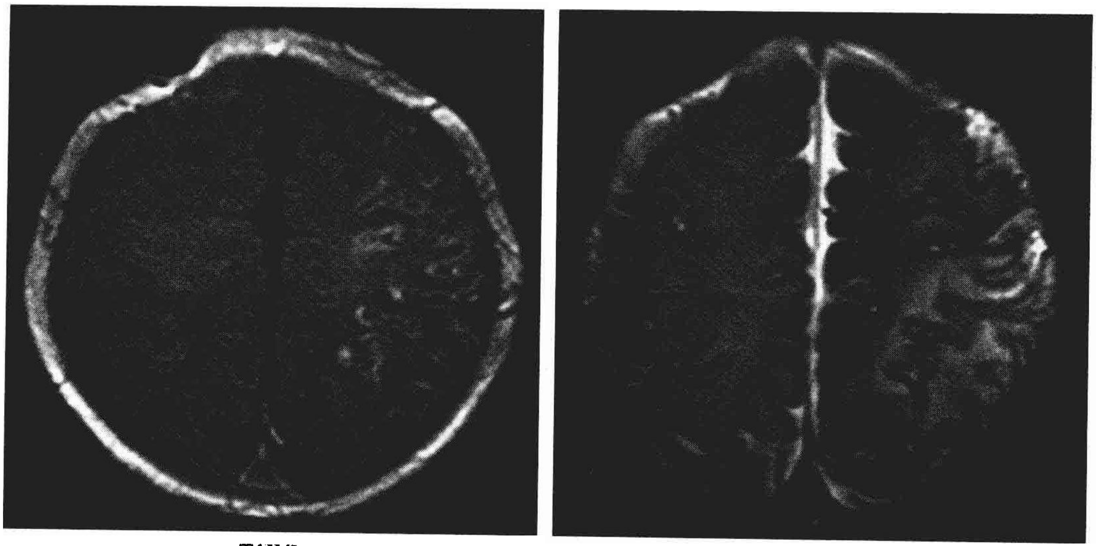
【诊断】 2005年中华医学会儿科分会新生儿学组制定了足月儿HIE的诊断标准，具体如下：①有明确的可导致胎儿宫内窒息的异常产科病史，以及严重的胎儿宫内窘迫表现（胎心＜100次/分，持续5分钟以上；和/或羊水Ⅲ度污染）；②出生时有重度窒息，指Apgar评分1分钟 ≤3分，并延续至5分钟时仍 ≤5分；或者出生时脐动脉血气pH ≤7.00；③出生后24小时内出现神经系统表现，如意识改变（过度兴奋、嗜睡、昏迷），肌张力改变（增高或减弱），原始反射异常（吸吮、拥抱反射减弱或消失），惊厥，脑干征状（呼吸节律改变、瞳孔改变、对光反应迟钝或消失）和前囟张力增高；④排除低钙血症、低血糖、感染、产伤和颅内出血等为主要原因引起的抽搐，以及遗传代谢性疾病和其他先天性疾病所引起的神经系统疾患。若同时具备上述4条者可确诊，第4条暂时不能确定者可作为拟诊病例。目前尚无早产儿HIE的诊断标准。

但应注意，尽管上述临床表现为HIE的诊断和病情分度提供了主要依据，但若想明确HIE的病理类型，特别是需与某些具有HIE相似临床表现的疾病（如中枢神经系统先天发育异常，感染、低血糖及遗传代谢疾病等所导致脑病）相鉴别，以及预后判定等诸多情况下，需依赖于影像学检查。



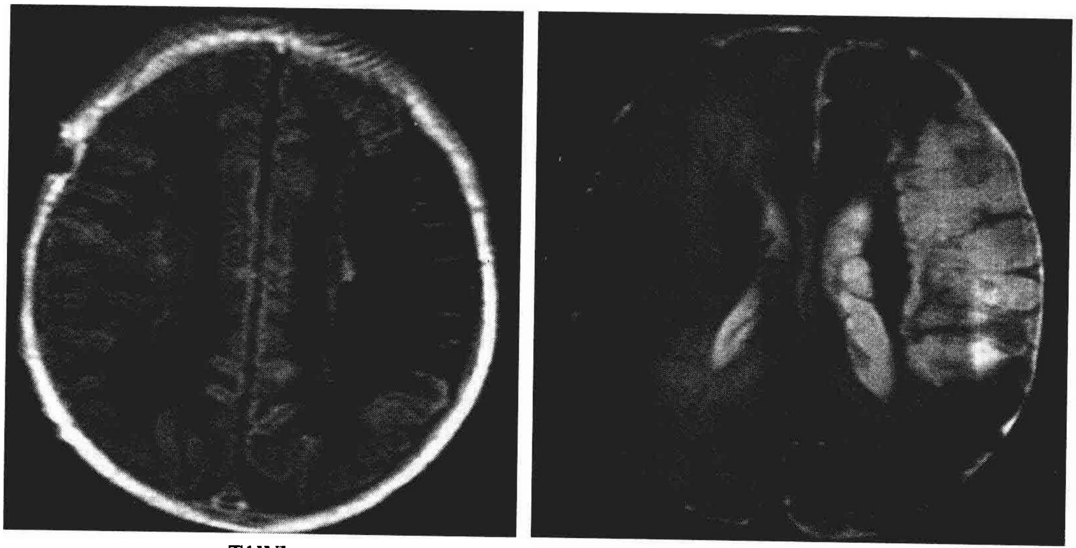
T1WI T2WI

图7-7 丘脑、基底节损伤（MRI）



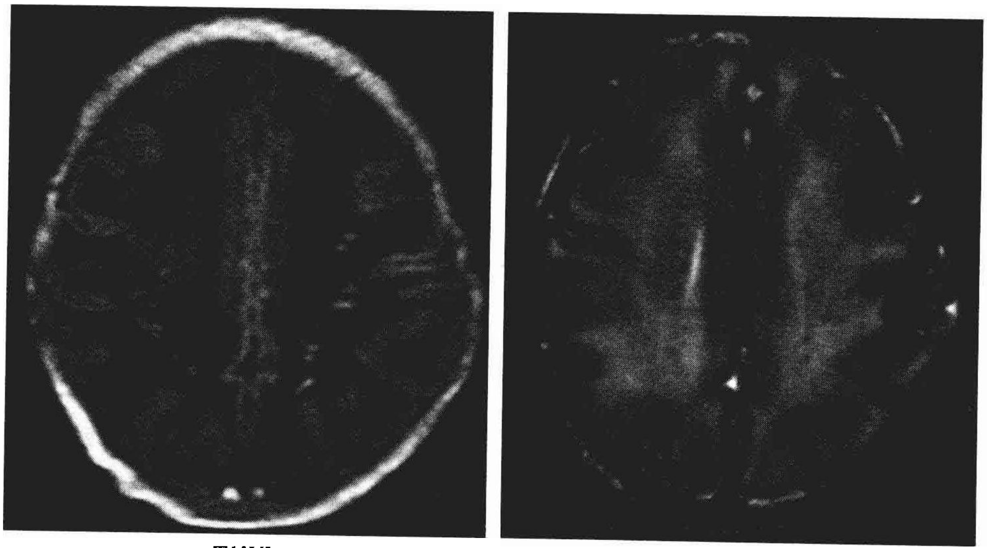
T1WI　　T2WI

图7-8　皮层损伤（MRI）



T1WI　　T2WI

图7-9　脑梗死（MRI）



T1WI　　T2WI

图7-10　脑白质损伤（MRI）

【治疗】

（一）支持疗法 ①维持良好的通换气功能，保持PaO_2在50～70mmHg（6.65～9.31kPa），$PaCO_2$正常；②维持良好循环功能，使心率、血压维持在正常范围，以保证各脏器的血流灌注，必要时可应用多巴胺2～5μg/（kg·min）；③维持血糖水平在正常值，以保证脑内代谢所需能源。

（二）控制惊厥 首选苯巴比妥，负荷量20mg/kg，缓慢静脉推注，若惊厥不能控制，1小时后再加用10mg/kg，12～24小时后改为维持量，每日3～5mg/kg。对顽固性惊厥，可加用咪哒唑仑（midazolam），剂量每次0.05～0.2mg/kg静脉滴注，2～4小时重复1次或持续静脉滴注0.4～0.6μg/（kg·min），最大量为6μg/（kg·min）。也可用地西泮0.1～0.3mg/（kg·次）静脉滴注，或每次10%水合氯醛50mg/kg，稀释后保留灌肠。应注意地西泮对呼吸有明显的抑制作用，故用药期间应密切观察呼吸情况。

（三）降低颅内压 首选呋塞米，每次1mg/kg静脉推注。如应用呋塞米后颅高压无明显改善，可用20%甘露醇，每次0.25～0.5g/kg静注，酌情每6～12小时给药1次。糖皮质激素多数不主张使用。

（四）新生儿期后的治疗及早期干预 对HIE的新生儿，待病情稳定后，根据患儿的具体情况，及早进行智能与体能的康复训练，有利于促进脑功能的恢复和减少后遗症的发生。

【预防】 积极推广新法复苏，防止围生期窒息是预防本病的关键。

第六节 新生儿颅内出血

颅内出血（intracranial hemorrhage of the newborn）是新生儿脑损伤的常见形式，与围生期窒息和产伤密切相关。早产儿多见，胎龄越小，其发生率越高。足月儿多为硬膜下出血和蛛网膜下腔出血，而早产儿则以脑室周围-脑室内出血为多见。

【病因与发病机制】

（一）早产 胎龄32周以下的早产儿，在脑室周围的室管膜下及小脑软脑膜下的颗粒层均存留胚胎生发层基质（germinal matrix，GM）。GM的血液供应源于大脑前动脉及中动脉，其管壁是由仅含内皮细胞的毛细血管网组成，缺乏胶原和弹力纤维的支撑。GM的内皮细胞富含线粒体，耗氧量大，对缺氧及酸中毒极其敏感，易发生坏死、崩解而出血。此外，基质区域静脉系统通过“U”字形回路汇于大脑Galen静脉，这种特殊的走形，容易因血液动力学的变化而发生血流缓慢或停滞，致使毛细血管床压力增加而破裂出血。因此，早产儿所特有的脑室管膜下胚胎生发层基质的解剖学结构的特点，是早产儿好发脑室内出血的主要原因。32周以后GM逐渐退化，至足月时基本消失，故足月儿脑室内出血较少见。

（二）血流动力学异常 缺氧、酸中毒等均可损害脑血流的自主调节功能，使其变为“压力被动性脑循环”，此时压力的波动可直接作用于末端毛细血管，使其破裂而出血。低氧和高碳酸症可使脑血管扩张，静脉淤滞，压力增高而引起栓塞和出血。此外，当新生儿存在动脉导管未闭、先心病、气胸、严重酸中毒、抽搐等情况时，或者在治疗过程中快速扩容、吸痰、机械通气时PIP或PEEP过高、出现人机对抗等各种原因，均可引起血压大幅度波动均可造成毛细血管破裂而导致出血。

（三）外伤 主要为产伤所致。如胎位不正、胎儿过大、产程过短或过长、以及使用高位产钳、胎头吸引器等，可导致天幕、大脑镰撕裂和脑表浅静脉破裂而导致硬膜下出血。此外，使用面罩加压给氧、头皮静脉穿刺、气管插管等操作时使头部过分受压，也可导致颅内出血的发生。

（四）其他 新生儿患有凝血机制障碍或血小板减少性疾病；母孕期服用苯妥英钠、苯巴比妥、利福平等药物；脑血管发育畸形；不适当地输入高渗溶液（如碳酸氢钠、葡萄糖酸钙、甘露醇等）等均可导致血管破裂而发生出血。

【临床表现】 与出血部位和出血量密切相关。轻者可无症状，重者在短期内可迅速死亡。主要症状及体征如下：①神志改变：烦躁不安、激惹、嗜睡，重者昏迷；②呼吸节律不规则，甚至呼

吸暂停；③颅高压：前囟隆起，血压增高，抽搐，角弓反张，脑性尖叫；④眼征：凝视、斜视、眼球震颤等；⑤瞳孔不等大和对光反应消失；⑥ 原始反射减弱和消失。此外，若患儿不明原因的低体温、贫血、黄疸、频繁呼吸暂停及休克等应注意颅内出血的发生。

新生儿颅内出血主要包括如下几种类型：

1. 脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage，PVH-IVH) 常见于胎龄 < 32周、体重 < 1500g 的早产儿，多在生后72小时内发生。可表现为呼吸暂停、嗜睡、肌张力减低等，还可伴有心动过缓、体温降低、代谢性酸中毒、低血压等，但有25% ~ 50%患儿可无明显症状。根据头颅B超或CT检查可将其分为4级：Ⅰ级：室管膜下胚胎生发层基质出血（SEH）；Ⅱ级：SHE破入脑室，引起脑室内出血，但无脑室扩大；Ⅲ级：脑室内出血伴脑室扩大；Ⅳ级：Ⅲ级出血伴发脑实质出血。其中Ⅲ、Ⅳ级常留有神经系统后遗症（图7-11，图7-12，图7-13，图7-14）。

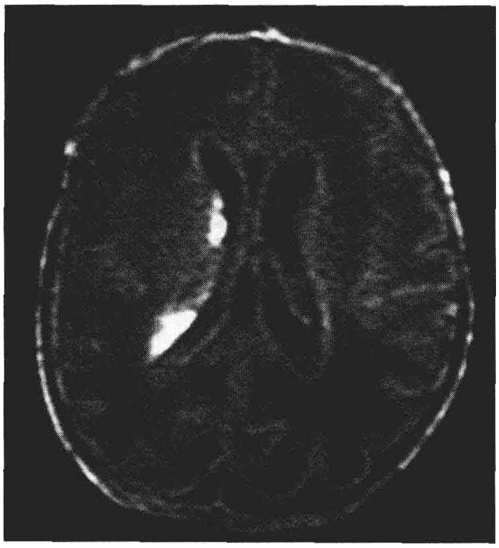


图7-11　室管膜下出血（MRI）

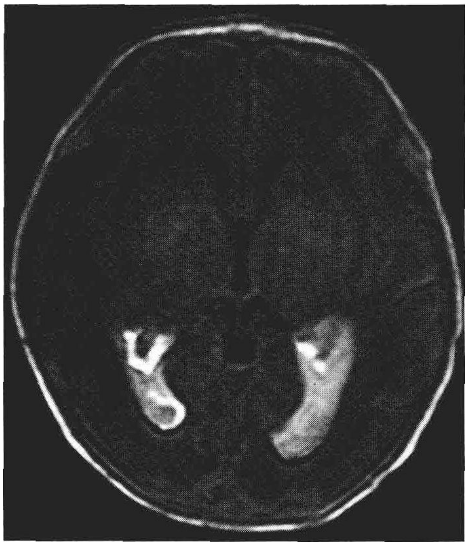


图7-12　脑室内出血不伴脑室扩大（MRI）

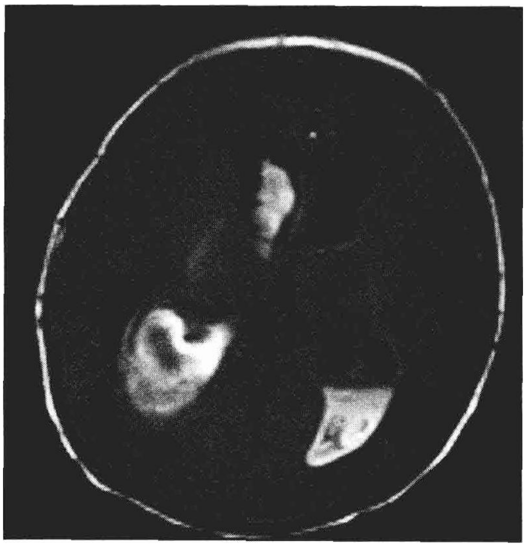


图7-13　脑室内出血伴脑室扩大（MRI）



图7-14　脑室内出血伴脑实质出血（MRI）

2. 蛛网膜下腔出血　系指原发于蛛网膜下腔出血（primary subarachoid hemorrhage，SAH），而非继发于硬膜下或脑室内出血，见图7-15。出血多源于小静脉，如蛛网膜下腔内的桥静脉。常位于大脑表面和颅后窝内。足月儿常由产伤而引起，早产儿多与窒息缺氧等有关。少量SAH可无临床

症状，预后良好。出血严重者表现为惊厥、意识障碍、肌张力减低和中枢性呼吸衰竭，甚至于短期内死亡。个别出血量较大者可因脑脊液的循环通路受阻或吸收障碍而导致脑积水。

3. 硬膜下出血（subdural hemorrhage，SDH） 多见于巨大儿、胎位异常、难产或产钳助产者。因机械性损伤使上矢状窦附近的大脑镰或小脑幕撕裂，静脉窦和大脑表浅静脉破裂引起的出血，见图7-16。少量出血可无症状，出血量较大者常在出生24小时后出现惊厥、偏瘫和斜视等神经系统症状。严重者可在出生后数小时内死亡。也有患儿在新生儿期症状不明显，数月后发生慢性的硬膜下积液。

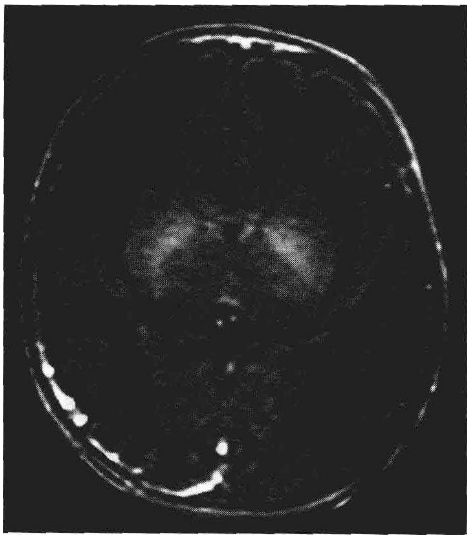


图7-15 蛛网膜下腔出血（MRI）

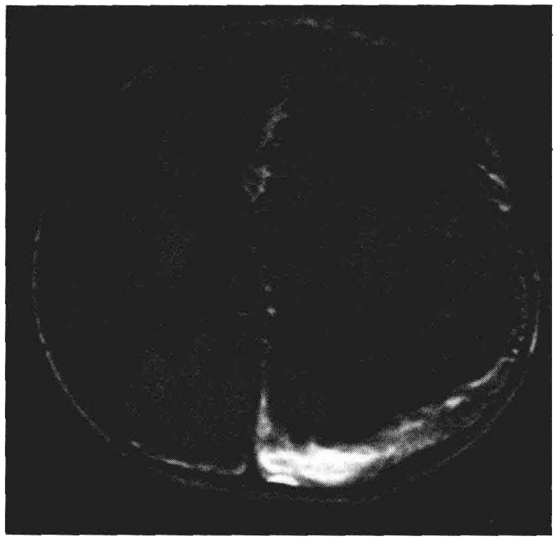


图7-16 硬膜下出血（MRI）

4. 脑实质出血（intraparenchymal hemorrhage，IPH） 常见于足月儿。多由于小静脉栓塞后，毛细血管压力增高导致破裂而出血。临床表现与出血部位和出血量多少密切相关。若出血位于脑干，早期可见瞳孔变化、呼吸不规则和心动过缓，前囟张力可不高。常留有不同程度的神经系统后遗症如脑瘫、癫痫和精神发育迟缓等。出血部位可液化形成囊肿，若囊肿与脑室相通，称之为脑穿通性囊肿。

5. 小脑出血（intracerebellar hemorrhage，ICH） 多有产伤和缺氧史。包括原发性小脑出血、脑室内或蛛网膜下腔出血蔓延至小脑、静脉出血性梗死、小脑撕裂和血管破裂所致。常见于32周以下的早产儿，足月儿多由产伤而引起。主要表现为脑干受压的症状，如屏气、呼吸不规则、心动过缓、眼球偏斜、面瘫、间歇性肢体张力增高、角弓反张等。病情可迅速恶化，可在发病后短时间内死亡。较大患儿病程可缓慢进展甚至临床症状改善，但不多见。

【诊断】

（一）详细询问妊娠史、分娩史、窒息及复苏等情况。

（二）观察患儿临床表现，尤其是详细进行神经系统体格检查。

（三）注意有无出、凝血机制的异常，动态观察血红蛋白及血细胞比容有无进行性下降。

（四）影像学检查　是确诊的重要依据。B超对IVH-PVH诊断较灵敏，CT对蛛网膜下腔、小脑和脑干部位的出血较为敏感，MRI是目前明确出血部位及程度、预后评价的最重要检测手段。

（五）脑脊液检查　有助于脑室内出血或蛛网膜下腔出血的诊断。通常表现为脑脊液压力升高，可呈血性、镜下可见红细胞或皱缩红细胞。

【治疗】

（一）一般治疗　保持患儿安静，避免搬动和尽量减少刺激性操作；维持血压正常，保证足够热量供给，注意液体平衡，纠正酸中毒。

（二）止血 可选择使用新鲜冰冻血浆，维生素K_1、止血敏和立止血等。

（三）对症治疗 有惊厥时可用苯巴比妥或咪哒唑仑和地西泮等抗惊厥药；有脑水肿和颅内压增高症状者可选用呋塞米及小剂量的甘露醇；贫血及休克时输洗涤红细胞和新鲜冰冻血浆。

（四）其他 对大脑顶部表浅部位的硬膜下出血，如症状明显，前囟饱满者，应予前囟穿刺放血治疗。对脑室出血后脑积水治疗，脑积水早期有症状者可作侧脑室置管引流，进行性加重者可行脑室-腹腔分流术。尽管有学者主张脑室出血后脑积水早期可采用连续腰穿治疗，但疗效尚不确切。

【预防】 做好孕妇保健工作，避免早产；提高产科技术，减少新生儿窒息和产伤的发生，及时纠正异常凝血状况，防止血压过大波动，避免快速大量输液，纠正酸碱失衡，慎用高渗液体。

第七节 呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）又称肺透明膜病（hyaline membrane disease，HMD），是由肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）缺乏而导致，以生后不久出现呼吸窘迫并呈进行性加重的临床综合征。多见于早产儿，其胎龄愈小，发病率愈高。

【PS成分与产生】 PS是由Ⅱ型肺泡上皮细胞合成并分泌的一种磷脂蛋白复合物，磷脂约占80%，其中磷脂酰胆碱即卵磷脂（phosphatidyl cholin，PC），是起表面活性作用的重要物质。孕18～20周开始产生，继之缓慢上升，35～36周迅速增加达肺成熟水平。其次是磷脂酰甘油（phosphatidylglycerol，PG），26～30周前浓度很低，而后与PC平行升高，36周达高峰，随之下降，足月时约为高峰值的1/2。此外尚有其他磷脂，其中鞘磷脂（sphingomyeline）的含量较恒定，只在28～30周出现小高峰，故羊水或气管吸引物中L/S（lecithin/sphingomyeline,）值可作为评价胎儿或新生儿肺成熟度的重要指标。PS中蛋白质约占13%，其中能与PS结合的蛋白质称为表面活性物质蛋白（surfactant protein，SP），包括SP-A、SP-B、SP-C和SP-D等，可与磷脂结合，增加其表面活性作用。PS覆盖在肺泡表面，降低其表面张力，防止呼气末肺泡萎陷，以保持功能残气量（functional residual capacity，FRC），稳定肺泡内压和减少液体自毛细血管向肺泡渗出。

【病因与发病机制】 早产儿胎龄愈小，功能肺泡愈少，气体交换功能愈差；呼吸膜愈厚，气体弥散功能愈差；气管软骨少，气道阻力大；胸廓支撑力差，肺泡不易张开。因此，对于肺解剖结构尚未完成的早产儿，其胎龄愈小，PS的量也愈低，肺泡表面张力增加，呼气末FRC降低，肺泡趋于萎陷。故其肺功能异常主要表现为肺顺应性下降，气道阻力增加，通气/血流降低，气体弥散障碍及呼吸功增加。从而导致缺氧和因其所致的代谢性酸中毒及通气功能障碍所致的呼吸性酸中毒；由于缺氧及酸中毒使肺毛细血管通透性增高，液体漏出，使肺间质水肿和纤维蛋白沉着于肺泡表面形成嗜伊红透明膜，进一步加重气体弥散障碍，加重缺氧和酸中毒，并抑制PS合成，形成恶性循环。此外，严重缺氧及混合性酸中毒也可导致PPHN的发生。

糖尿病母亲婴儿（infant of diabitic mother，IDM）也易发生此病，是由于其血中高浓度胰岛素能拮抗肾上腺皮质激素对PS合成的促进作用，故IDM的RDS发生率比正常增加5～6倍。PS的合成还受体液pH、体温和肺血流量的影响，因此，围生期窒息，低体温，前置胎盘、胎盘早剥和母亲低血压等所致的胎儿血容量减少，均可诱发RDS。此外，剖宫产儿、双胎的第二婴和男婴，RDS的发生率也较高。

【临床表现】 生后6小时内出现呼吸窘迫，主要表现为：呼吸急促（>60/分）是为增加肺泡通气量，代偿潮气量的减少；鼻扇为增加气道横截面积，减少气流阻力；呼气呻吟是因呼气时声门不完全开放，使肺内气体潴留产生正压，防止肺泡萎陷；吸气性三凹征是呼吸辅助肌参与的结果，以满足增加的肺扩张压；发绀是由于氧合不足，常提示动脉血中还原血红蛋白>50g/L。呼吸窘迫呈进行性加重是本病特点。严重时表现为呼吸浅表，呼吸节律不整、呼吸暂停及四肢松弛。由于呼气时肺泡萎陷，体格检查可见胸廓扁平；因潮气量小听诊呼吸音减低，肺泡有渗出时可闻

及细湿啰音。

随着病情的逐渐好转，由于肺顺应性的改善，肺动脉压力下降，约有30%患儿于恢复期出现动脉导管开放，分流量较大时可发生心衰、肺水肿。故恢复期的RDS患儿，其原发病已明显好转，突然出现对氧气的需求量增加、难以矫正和解释的代谢性酸中毒、喂养困难、呼吸暂停、周身发凉发花及肝脏在短时间内进行性增大，应注意本病。若同时具备脉压差增大，水冲脉，心率增快或减慢，心前区搏动增强，胸骨左缘第二肋间可听到收缩期或连续性杂音，则应确诊本病。

RDS通常于生后第2、3天病情严重，72小时后明显好转。但新生儿的出生体重、肺病变的严重程度、表面活性物质的治疗、有否感染的存在及动脉导管的开放等均会对患儿的病程有不同程度的影响。若出生12小时后出现呼吸窘迫，一般不考虑本病。

【辅助检查】

（一）实验室检查 ①泡沫试验（foam test）：取患儿胃液1ml加95%酒精1ml，振荡15秒，静置15分钟后沿管壁有多层泡沫形成则可除外RDS。若无泡沫可考虑为RDS，两者之间为可疑。其原理是由于PS利于泡沫的形成和稳定，而酒精则起抑制作用。②肺成熟度的判定：测定羊水或患儿气管吸引物中L/S，若≥2提示“肺成熟”，1.5～2可疑、<1.5“肺未成熟”；PS中其他磷脂成分的测定也有助于诊断。③血气分析：pH值和动脉氧分压（PaO_2）降低，动脉二氧化碳分压（$PaCO_2$）增高，碳酸氢根减低是RDS常见改变。

（二）X线检查 是目前确诊RDS的最佳手段。①毛玻璃样（ground glass）改变：两肺呈普遍性的透过度降低，可见弥漫性均匀一致的细颗粒网状影（图7-17）；②支气管充气征（air bronchogram）：在弥漫性不张肺泡（白色）的背景下，可见清晰充气的树枝状支气管（黑色）影，见图7-19；③白肺（white out）：严重时双肺野均呈白色，肺肝界及肺心界均消失（图7-18）；④肺容量减少（非CPAP或机械通气条件下）。尽管典型病例的胸片有其特异性表现，但动态拍摄X线胸片更助于鉴别诊断、病情判定、呼吸机参数调整及治疗效果（如应用肺表面活性物质）的评价。

（三）超声波检查 彩色Doppler超声有助于动脉导管开放的确定。

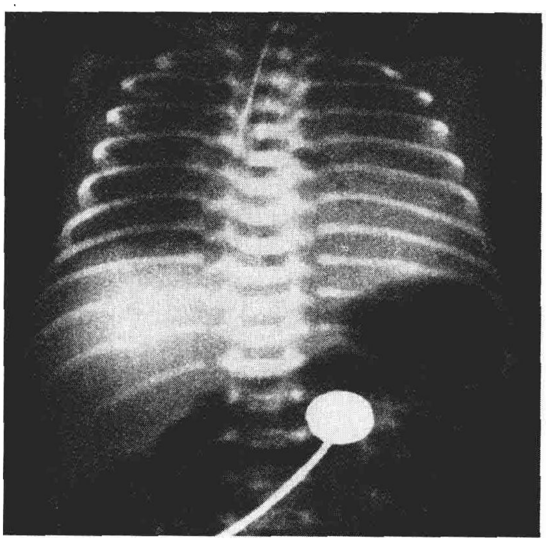


图7-17 RDS患儿胸片
双肺野透过度明显降低，呈毛玻璃样改变，双肺门处见充气支气管，双侧心缘模糊

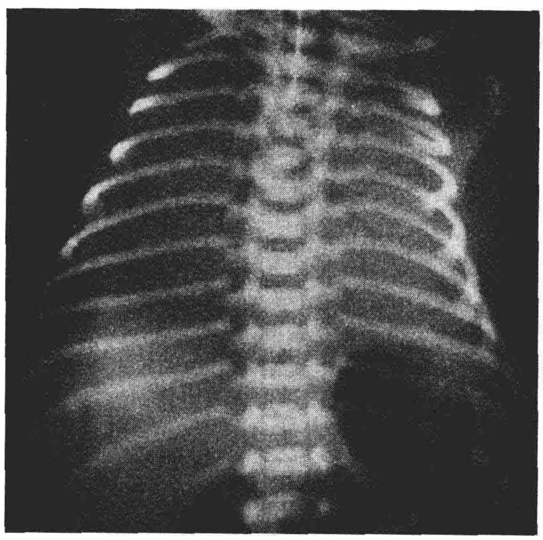


图7-18 RDS胸片
双肺野透过度均匀一致性降低，未见正常肺纹理，其内可见含气支气管影。双侧心缘、膈肌及膈角均显示不清

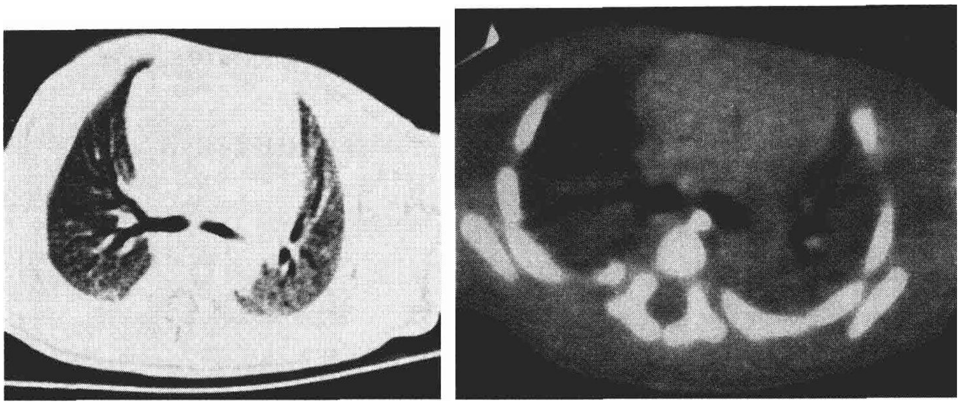


图7-19 RDS肺CT
双肺纹理模糊，肺野透过度明显降低，肺组织呈毛玻璃样改变，内含支气管充气像

【鉴别诊断】

（一）湿肺（wet lung） 亦称新生儿暂时性呼吸增快（transient tachypnea of newborn，TTN）。多见于足月儿或近足月的剖宫产儿，为自限性疾病。系由肺淋巴或/和静脉吸收肺液功能暂时低下，使其积留于淋巴管、静脉、间质、叶间胸膜和肺泡等处，影响气体交换。生后数小时内出现呼吸增快（>60~80次/分），但吃奶佳、哭声响亮及反应好，重者也可有发绀及呻吟等。听诊呼吸音减低，可闻及湿啰音。X线胸片显示肺气肿、肺门纹理增粗和斑点状云雾影，常见毛发线（叶间积液）。对症治疗即可。一般2~3天症状缓解消失。

（二）B组链球菌肺炎（group B streptococcal pneumonia） 是由B组链球菌败血症所致的宫内感染性肺炎。其临床表现及X线所见有时与RDS难以鉴别。但前者母亲妊娠晚期多有感染、羊膜早破或羊水有异味史；母血或宫颈拭子培养有B组链球菌生长；机械通气时参数较低；病程与RDS不同。

（三）膈疝（diaphragmatic hernia） 表现为阵发性呼吸急促及发绀。腹部凹陷，患侧胸部呼吸音减弱甚至消失，可闻及肠鸣音；X线胸片可见患侧胸部有充气的肠曲或胃泡影及肺不张，纵隔向对侧移位。

【治疗】 目的是保证通换气功能正常，待自身PS产生增加，RDS得以恢复。机械通气和应用PS是治疗的重要手段，

（一）一般治疗 ①保温：放置在自控式暖箱内或辐射式抢救台上，保持皮肤温度在36.5℃；②监测：体温、呼吸、心率、血压和血气；③保证液体和营养供应：第1天5%或10%葡萄糖液65~75ml/（kg·d），以后逐渐增加到120~150ml/（kg·d），并适当补充电解质。病情好转后改为经口喂养，热卡不足时应辅以部分静脉营养；④纠正酸中毒；⑤抗生素：原则上不主张用，但若合并感染，应依据细菌培养和药敏结果选择相应抗生素。

（二）氧疗（oxygen therapy）和辅助通气

1. 吸氧 轻症可选用鼻导管、面罩、氧气涵或鼻塞吸氧，维持$PaO_2$50~80mmHg（6.7~10.6 kPa）和经皮血氧饱和度（$TcSO_2$）90%~95%为宜。

2. 持续气道正压（continuous positive airway pressure，CPAP） ①目的是使有自主呼吸的患儿在整个呼吸周期中都接受高于大气压的气体，以增加FRC，防止呼气时肺泡萎陷，以改善肺氧合及减少肺内分流；②指征：吸入氧分数（fraction of inspiratory oxygen，FiO_2）>0.4，PaO_2<50mmHg（6.7kPa）或$TcSO_2$<90%；③方法：可经鼻塞、面罩进行；④参数：压力4~8cmH_2O，气体流量最低为患儿每分通气量的3倍或5L/min。

CPAP多适用于轻、中度RDS患儿，若其$TcSO_2$或PaO_2已符合上呼吸机指征者，还应尽早给予机械通气治疗。

3. 常频机械通气 上机指征及参数调节详见本章第三节。

此外，近年来大样本、多中心的研究表明，当常频机械通气治疗难以奏效时，改用高频振荡呼吸机，已取得较好疗效。

（三）PS（pulmonary surfactant）替代疗法 可明显降低RDS病死率及气胸发生率，同时可改善肺顺应性和通换气功能，降低呼吸机参数。

1. 应用指征 已确诊的RDS或产房内防止RDS的预防性应用。

2. 临床常用的PS ①Survanta：从牛肺中提取，脱脂后加入棕榈酸、PC、甘油三酯而制成，内含SP-B和SP-C。②Exosurf：是人工合成的PS，含有二软脂酰磷脂酰胆碱（DPPC）、16烷醇和四丁酚醛，前者起表面活性作用，后两者可改善PS在肺泡表面的分布。此外，目前临床应用的PS还有从猪肺提取的Curosurf、来自牛肺的Infasurf以及人造肺扩张剂（artificial lung expanding compound，ALEC）等。

3. 使用方法 一旦确诊，力争生后24小时内经气管插管注入肺内。根据所用PS的种类不同，其剂量及重复给药的间隔（6或12小时）亦不相同。视病情轻重，可给予2～4次。

4. 注意事项 ①使用前应拍胸片确认气管插管的准确位置；②因表面活性物质的粘滞可发生气道阻塞，故在PS从呼吸道扩散到肺泡内之前，应用复苏气囊加压通气或适当增加机械通气的压力；③应用PS后，当潮气量迅速增加时，应及时下调PIP及PEEP，以免发生肺气漏；④预防性应用PS时，应避免因气管插管时间过长而发生低氧血症，甚至导致早产儿脑损伤。

（四）关闭动脉导管

1. 限制入液量，并给予利尿剂 尽可能减少液体的摄入，减少血液从降主动脉分流到肺动脉，以减少肺内液体的积聚。此外，利尿剂尚有利于减轻心脏的前负荷。

2. 吲哚美辛 为前列腺素合成酶抑制剂。前列腺素E是胎儿及生后初期维持动脉导管开放的重要物质，而前列腺素合成酶抑制剂可减少前列腺素E的合成，故有助于导管关闭。剂量为每次0.2mg/kg，静脉用药，首次用药后12、36小时可再重复1次，共3次。此外，国外有学者提倡对RDS早产儿，生后预防性给予，不但减少RDS恢复期PDA的开放，且其PDA永久性关闭率更高。其缺点是40%患儿可能根本不发生PDA，因而不需要预防性治疗。

3. 布洛芬：为非选择性环氧化酶抑制剂。有研究显示，布洛芬治疗PDA与消炎痛具有同样疗效，且不发生使用吲哚美辛一些并发症，如减少肠系膜及肾血流，对肾脏的副作用更小。首次剂量10mg/kg口服，24小时和48小时后再重复1次，剂量5mg/kg。但对胎龄＜27周的早产儿用药应慎重。

4. 手术治疗：对应用上述药物无效，且有明显的血流动力学变化者，可考虑手术结扎。

【预防】 ①预防早产：加强高危妊娠和分娩的监护及治疗；对欲行剖宫产或提前分娩者，应准确测量双顶径和羊水中L/S值，以判定胎儿大小和胎肺成熟度。②促进胎肺成熟：对孕24～34周需提前分娩或有早产迹象的胎儿，出生前24小时至出生7天前给孕母肌注地塞米松或倍他米松，可明显降低RDS的发病率和病死率。也有报道：产前应用糖皮质激素可降低IVH、动脉导管开放和坏死性小肠结肠炎的发生率。③PS：对胎龄24～34周的早产儿，力争生后30分钟内常规应用，若条件不允许也应争取24小时内应用。

第八节 胎粪吸入综合征

胎粪吸入综合征（meconium aspiration syndrome，MAS）是由胎儿在宫内或产时吸入混有胎粪的羊水而导致，以呼吸道机械性阻塞及化学性炎症为主要病理特征，以生后出现呼吸窘迫为主要表现的临床综合征。多见于足月儿或过期产儿。据文献报道，分娩时羊水混胎便的发生率为5%～15%，其中5%～10%发生MAS，约5%的MAS患儿死亡。

【病因和病理生理】

（一）胎粪吸入　若胎儿在宫内或分娩过程中缺氧，使肠道及皮肤血流量减少，继之迷走神经兴奋，最终导致肠壁缺血痉挛，肠蠕动增快，肛门括约肌松弛而排出胎粪。与此同时，缺氧使胎儿产生呼吸运动（即喘息），将胎粪吸入气管内或肺内，或在胎儿娩出建立有效呼吸后，将其吸入肺内。也有学者根据早产儿很少发生羊水混有胎粪，而过期产儿发生率则高于35%这一现象，推断羊水混有胎粪也可能是胎儿成熟的标志之一。

（二）不均匀气道阻塞和化学性炎症　MAS的主要病理变化是由于胎粪机械性的阻塞呼吸道所致。①肺不张：部分肺泡因其小气道被较大胎粪颗粒完全阻塞，其远端肺泡内气体吸收，引起肺不张，使肺泡通气/血流降低，导致肺内分流增加，从而发生低氧血症；②肺气肿：黏稠胎粪颗粒不完全阻塞部分肺泡的小气道，则形成"活瓣"，吸气时小气道扩张，使气体能进入肺泡，呼气时因小气道阻塞，气体不能完全呼出，导致肺气肿，致使肺泡通气量下降，发生CO_2潴留；若气肿的肺泡破裂则发生肺气漏，如间质气肿、纵隔气肿或气胸等；③正常肺泡：部分肺泡的小气道可无胎粪，但该部分肺泡的通换气功能均可代偿性增强。由此可见，MAS的病理特征为不均匀气道阻塞，即肺不张、肺气肿和正常肺泡同时存在，其各自所占的比例决定患儿临床表现的轻重。

因胆盐是胎粪组成之一，故胎粪吸入除引起上述呼吸道阻塞外，也可刺激局部肺组织引起化学性炎症，进一步加重通换气功能障碍。此外，胎粪尚有利于细菌生长，故MAS也可继发细菌感染。近年来有文献报道，MAS时Ⅱ型肺泡上皮细胞受损和肺表面活性物质减少，肺泡内胎粪可使肺表面活性物质失活，但其结论尚需进一步研究证实。

（三）肺动脉高压　缺氧和混合性酸中毒使肺小动脉痉挛，严重而持续缺氧甚至导致血管平滑肌肥厚，肺动脉阻力增加，右心压力升高，当右心房压力超过左心房时，即发生卵圆孔水平的右向左分流；肺血管阻力的持续增加，使肺动脉压增高，当肺动脉压超过体循环动脉压，使已功能性关闭或尚未关闭的动脉导管，发生导管水平的右向左分流，即新生儿持续肺动脉高压（persistent pulmonary hypertension of newborn，PPHN）。上述变化将进一步加重低氧血症及混合性酸中毒，并形成恶性循环。

【临床表现】

（一）吸入混胎粪的羊水　是诊断的必备条件。①分娩时可见羊水混胎粪；②患儿皮肤、脐带和指、趾甲床留有胎粪污染的痕迹；③口、鼻腔吸引物中含有胎粪；④气管插管时声门处或气管内吸引物可见胎粪（即可确诊）。

（二）呼吸系统表现　胎粪吸入患儿早期主要表现为呼吸道梗阻，但症状轻重与吸入羊水的性质（混悬液或块状胎粪等）和量的多少密切相关。若吸入少量或混合均匀的羊水，可无症状或症状轻微；若吸入大量或黏稠胎粪者，可致死胎或生后不久即死亡。患儿常于生后开始出现呼吸窘迫，表现为呼吸急促（通常>60次/分）、青紫、鼻翼扇动和吸气性三凹征等，少数患儿也可出现呼气性呻吟。查体可见胸廓前后径增加，早期两肺有鼾音或粗湿啰音，以后出现中、细湿啰音。若呼吸困难突然加重，青紫明显，听诊呼吸音明显减弱，应疑似气胸的发生。

（三）PPHN　多发生于足月儿。重症MAS患儿常并发PPHN，有文献报道PPHN患儿中，约75%其原发病为MAS。PPHN主要表现为持续而严重的发绀，其特点为：当$FiO_2 > 0.6$，发绀仍不能缓解；哭闹、哺乳或躁动时发绀加重；发绀程度与肺部体征不平行（发绀重，体征轻）。部分患儿胸骨左缘第二肋间可闻及收缩期杂音，严重者可出现休克和心力衰竭。

发绀是PPHN的主要临床表现，但常需与青紫型先天性心脏病或严重肺部疾病所导致的发绀相鉴别，应作如下实验进行鉴别。①高氧试验（hyperoxia test）：吸入纯氧15分钟，如动脉氧分压（PaO_2）或经皮血氧饱和度（$TcSO_2$）较前明显增加，提示为肺实质病变；PPHN和青紫型先心病则无明显增加；②动脉导管前、后血氧差异试验：比较动脉导管前（右桡或颞动脉）和动脉导管后（左桡、脐或下肢动脉）的PaO_2或$TcSO_2$，若动脉导管前、后PaO_2差值>15mmHg（2kPa）或

$TcSO_2$差值 > 4%，表明动脉导管水平有右至左分流。若无差值也不能除外PPHN，因为也可有卵圆孔水平的右至左分流；③高氧-高通气试验（hyperoxic hyperventilation test）：经气管插管纯氧复苏囊通气，频率60～80次/分，通气10～15分钟，使动脉二氧化碳分压（$PaCO_2$）下降和血pH值上升，若PaO_2较通气前 > 30mmHg（4kPa）或$TcSO_2$ > 8%，则提示PPHN存在。

此外，严重MAS可并发红细胞增多症、低血糖、低钙血症、HIE、多器官功能障碍及肺出血等。

【辅助检查】

（一）实验室检查 动脉血气分析示pH下降，PaO_2降低，$PaCO_2$增高；还应进行血常规、血糖、血钙和相应血生化检查，气管内吸引物及血液的细菌学培养。

（二）X线检查 两肺透过度增强伴有节段性或小叶性肺不张，也可仅有弥漫性浸润影或并发纵隔气肿、气胸等（图7-20，图7-21）。临床统计尚发现：部分MAS患儿胸片改变与临床表现的严重程度没有一致性，即胸片严重异常者症状却很轻，胸片轻度异常甚或基本正常，症状反而很重。

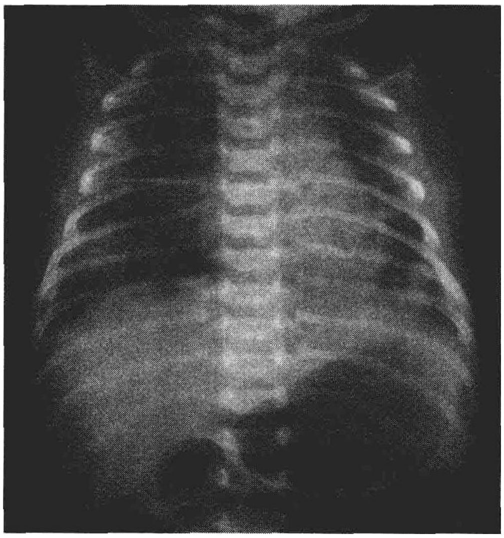


图7-20 MAS的胸片
双肺纹理增强、模糊，见模糊小斑片影，双肺野透过度增高，右侧水平叶间胸膜增厚

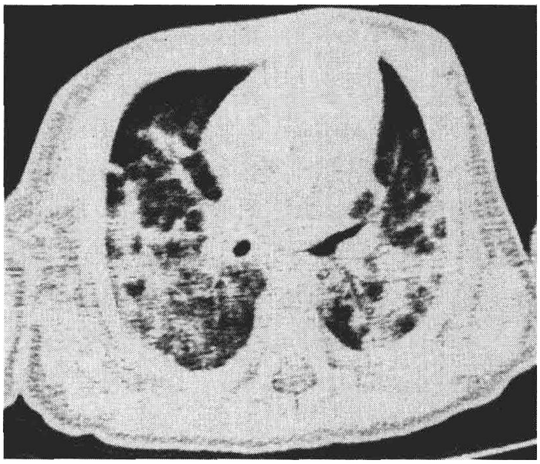


图7-21 MAS的肺CT（肺窗）
双肺纹理增强、模糊，双肺见沿纹理走行散在斑片状模糊高密度影，以双肺下叶明显

（三）超声波检查 彩色Doppler有助于PPHN的诊断。

【治疗】

（一）促进气管内胎粪排出 对MAS患儿，可采用体位引流、拍叩和震动胸部等方法；对病情较重且生后不久的MAS患儿，可气管插管后进行吸引，胎粪黏稠者也可气管内注入0.5ml生理盐水后再行吸引，以减轻MAS引起气道阻塞。动物实验的结果证实，即使胎粪被吸入气道4小时后，仍可将部分胎粪吸出。

（二）对症治疗

1. 氧疗 当PaO_2 < 50mmHg（6.7kPa）或$TcSO_2$ < 90%时，应依据患儿缺氧程度选用鼻导管、面罩或氧气涵等吸氧方式，以维持$PaO_2$50～80mmHg（6.7～10.6kPa）或$TcSO_2$ 90%～95%为宜。若患儿已符合上机标准，应尽早机械通气治疗（见本章第三节）。

2. 纠正酸中毒 ①纠正呼吸性酸中毒：可经口、鼻或气管插管吸引，保持气道通畅，必要时进行正压通气；②预防和纠正代谢性酸中毒：纠正缺氧，改善循环，当血气结果中碱剩余为 －10时，应在保证通气的前提下予以碱性药物，但代谢性酸中毒是否用碱性药尚存争议。

3. 维持正常循环 出现低体温、苍白和低血压等休克表现者，应选用生理盐水或血浆、全血、5%白蛋白等进行扩容，同时静脉点滴多巴胺和/或多巴酚丁胺等。

4. 其他 ①限制液体入量：严重者常伴有脑水肿、肺水肿或心力衰竭，应适当限制液体入量；②抗生素：不主张预防性应用抗生素，但对有继发细菌感染者，根据血、气管内吸引物细菌培养及药敏结果应用抗生素；③肺表面活性物质：目前有应用其治疗MAS的临床报道，并取得了一定疗效，但病例数较少，确切结果尚有待证实；④预防肺气漏：需机械通气病例，PIP和PEEP不宜过高，以免引起气胸等；⑤气胸治疗：少量气胸不需处理可自行吸收。但对张力性气胸，应紧急胸腔穿刺抽气，可立即改善症状，然后根据胸腔内气体的多少，可反复胸腔穿刺抽气或行胸腔闭式引流。⑥其他：保温、镇静，满足热卡需要，维持血糖和血清离子正常等。

（三）PPHN治疗 去除病因至关重要。

1. 碱化血液 是治疗PPHN经典而有效的方法之一。过去采用人工呼吸机进行高通气，以维持动脉血气：pH值7.45～7.55，$PaCO_2$ 25～35mmHg（3.3～4.7kPa），PaO_2 80～100mmHg（10.6～13.3kPa）或$TcSO_2$ 96%～98%，从而降低肺动脉压力。但应注意，低碳酸血症可减少心搏量和脑血流量，特别是早产儿增加了脑室周围白质软化的发生机会，故PPHN治疗中应避免造成过度的低$PaCO_2$。因此目前多主张pH7.35～7.45，$PaCO_2$ 35～45mmHg（4.2～4.7kPa），PaO_2 80～100 mmHg（10.6～13.3kPa）或$TcSO_2$ 95%～98%。此外，静脉应用碱性药物如碳酸氢钠，对降低肺动脉压也有一定疗效。

2. 血管扩张剂 静脉注射妥拉苏林虽能降低肺动脉压，但也引起体循环压相应或更严重下降，鉴于妥拉苏林可使肺动脉和体循环压同时下降，其压力差较前无改变甚或加大，故非但不能减少反而可能增加右向左分流，目前临床已很少应用。近年来，磷酸二酯酶抑制剂如西地那非（Sildenafil）等，可选择性扩张肺血管，被试用于新生儿PPHN，也取得一定疗效。

3. 一氧化氮吸入（inhaled nitric oxide，iNO） NO是血管舒张因子，由于iNO的局部作用，使肺动脉压力下降，而动脉血压不受影响，故不乏是PPHN治疗的选择之一。近年来的临床试验也表明，iNO对部分病例有较好疗效。

4. 其他 在PPHN的治疗中，有报道肺表面活性物质能使肺泡均匀扩张，降低肺血管阻力；关于是否应用激素及CPAP治疗尚存在争议；液体通气尚在试验中；高频震荡通气取得一定效果，体外膜肺（ECMO）对严重MAS（并发PPHN）疗效较好，但价格昂贵，人员及设备要求高。

【预防】 积极防治胎儿宫内窘迫和产时窒息；对羊水混有胎粪，若新生儿娩出后无活力（有活力定义：呼吸规则，肌张力好，心率 > 100次/分），在婴儿呼吸前，应气管插管，将胎粪吸出。对出生后MAS患儿及时纠正低氧血症及混合性酸中毒对预防PPHN至关重要。

（薛辛东）

第九节 新生儿感染性疾病

由于新生儿、尤其是早产新生儿天然免疫能力不够成熟，感染一直是重要问题，其发病率和病死率仍占重要地位。新生儿感染的病原体包括细菌、病毒、霉菌、寄生虫、支原体、衣原体和螺旋体等。随着时代的变迁和抗菌药物的广泛应用，新生儿感染的病原也发生了一系列的变化。早年大肠杆菌和金黄色葡萄球菌为主，近年来由于新生儿监护的广泛开展、侵袭性诊疗技术的应用和抗生素的广泛应用，表皮葡萄球菌、真菌、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）和表皮葡萄球菌（MRSE）、超广谱产β-内酰胺酶（ESBL）的G-菌感染，甚至耐万古霉素的肠球菌（VRE）等感染问题也日益突出。新生儿感染不但常见，其临床表现也呈多样性，缺乏特异性，可涉及多个器官或系统；做好新生儿感染性疾病的防治工作对降低新生儿死亡率有重要意义。

新生儿感染可发生在出生前、出生时或出生后。①出生前感染 病原体从母亲血液通过胎盘感染胎儿，又称宫内感染。常用“TORCH”来代表宫内感染的常见病原。TORCH中的“T”代表弓形虫（toxoplasma）；“O”代表其他病原（others），如柯萨奇病毒、水痘病毒、HIV等；“R”代

表风疹病毒（rubella）；"C"代表巨细胞病毒（cytomegalovirus）；"H"代表单纯疱疹病毒（herpes simplex virus）。宫内感染后可导致流产、胎儿宫内发育迟缓、先天性畸形甚至死胎。新生儿出生后表现为肝脾肿大、黄疸、贫血、皮肤瘀点、血小板减少及神经系统受损等多器官损害，即"宫内感染综合征"。此外，母亲生殖道病原体上行性感染，取绒毛标本、羊膜囊穿刺、脐带取血等有创操作时消毒不严也可导致胎儿感染；②分娩时感染　孕妇产道是有菌的，当胎膜早破、产程延长时，胎儿吸入了产道中污染的分泌物，产钳等助产时损伤胎儿皮肤等均可使胎儿感染；③出生后感染　可通过飞沫、皮肤黏膜、脐部创面、呼吸道和母乳等感染。住院期间由于空气传播、医务人员的接触、各种侵袭性操作的实施、抗菌药物的使用不当等所获得的感染，又称为医院内获得性感染（nosocomial infection）。

一、新生儿败血症

新生儿败血症（neonatal septicemia）是指病原体侵入新生儿血液并生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性炎症反应。常见病原体为细菌，但也可为霉菌、病毒或原虫等其他病原体。本节主要阐述细菌性败血症（bacterial sepsis）。尽管医学和抗生素发展迅速，但新生儿败血症的发病率和病死率仍居高不下。其发生率占活产儿的 1‰～10‰，出生体重越轻，发病率越高，极低出生体重儿可达 164‰。病死率 13‰～50‰。本病早期诊断困难，易误诊。处理不及时，可导致败血症休克（septic shock）和多器官功能不全（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）。

【病因和发病机制】　病原菌因不同地区和年代而异，我国多年来一直以金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染为多见。近年来随着NICU的发展，静脉留置针、呼吸机和广谱抗生素的广泛应用、以及极低出生体重儿存活率的提高等原因，使机会致病菌（表皮葡萄球菌、绿脓杆菌、克雷伯杆菌、肠杆菌、变形杆菌、不动杆菌、沙雷菌、微球菌等），厌氧菌（脆弱类杆菌、产气荚膜梭菌）以及耐药菌株所致的感染有增加趋势。空肠弯曲菌、幽门螺杆菌等已成为新的致病菌。B族溶血性链球菌（group B streptococcus，GBS）和李斯特菌为美国和欧洲新生儿感染常见的致病菌，但国内极为少见。

1. 非特异性免疫功能　①屏障功能差　皮肤角质层薄、黏膜柔嫩、脐残端的创面；胃液酸度低、胆酸少使消化液的杀菌力弱，加上肠黏膜通透性大；血脑屏障功能薄弱；以上这些因素均有利于细菌进入；②淋巴结发育不全，缺乏吞噬细菌的过滤作用，不能将感染局限在局部淋巴结；③经典补体途径及替代补体途径的部分成分（C3、C5、调理素等）含量低，机体对细菌抗原的调理作用差；④中性粒细胞趋化性和粘附性低，备解素、纤维结合蛋白、溶菌酶含量低，吞噬和杀菌能力不足，影响中性粒细胞吞噬和杀菌能力；⑤单核细胞产生粒细胞-集落刺激因子（G-CSF）、白细胞介素8（IL-8）等细胞因子的能力低下。

2. 特异性免疫功能　①新生儿体内IgG主要来自母体，胎龄越小，其含量越低，因此早产儿更易感染；②IgM和IgA分子量较大，不能通过胎盘，新生儿体内含量很低，因此易感染革兰阴性菌，也易患消化道及呼吸道感染；③T细胞不能产生足量的细胞因子，对外来特异性抗原的应答差；④巨噬细胞、自然杀伤细胞活性低。

【临床表现】　根据败血症发病时间的早晚可分为早发型和晚发型。早发型在出生后7天内起病；感染发生在出生前或出生时；病原菌以大肠杆菌等G^-杆菌为主；多系统受累、病情凶险、病死率高。晚发型在出生7天后起病；感染发生在出生时或出生后，病原体以葡萄球菌、机会致病菌或医源性感染为主；常有脐炎、肺炎等局部感染病灶，病死率较早发型低。

新生儿败血症的早期症状常不典型，早产儿尤其如此。表现为进奶量减少、溢乳、嗜睡或烦躁不安、哭声低、发热或体温不升、不吃、反应低下、面色苍白或灰暗、神萎、嗜睡、体重不增等症状。出现以下表现时应高度怀疑败血症发生：①黄疸　有时可为败血症的唯一表现。表现为生理性黄疸消退延迟、黄疸迅速加深、或黄疸退而复现，无法用其他原因解释；②肝脾肿大　出现较晚，一般

为轻至中度肿大；③出血倾向 皮肤黏膜瘀点、瘀斑、紫癜、针眼处流血不止、呕血、便血、肺出血、严重时发生DIC；④休克 面色苍灰，皮肤花纹，血压下降，尿少或无尿；⑤其他 呼吸窘迫、呼吸暂停、呕吐、腹胀、中毒性肠麻痹；⑥可合并脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、化脓性关节炎和骨髓炎等。

【辅助检查】

1. 周围血象 白细胞总数 $< 5.0\times10^9/L$ 或 $> 20\times10^9/L$，中性粒细胞中杆状核细胞所占比例≥0.2、出现中毒颗粒或空泡、或血小板计数 $< 100\times10^9/L$ 有诊断价值。

2. 细菌培养 ①血 应在使用抗生素之前作，同时作L型细菌和厌氧菌培养可提高阳性率；②脑脊液 约有1/3的败血症病例合并化脓性脑膜炎，故做腰穿者均应作脑脊液培养；③尿培养 最好从耻骨上膀胱穿取标本，以免污染；④其他 胃液、外耳道分泌物、咽拭子、皮肤拭子、脐残端分泌物肺泡灌洗液等均可作细菌培养，若培养出的细菌与血培养一致则意义更大。因新生儿抵抗力低下，故既使血中培养出机会致病菌也应予以重视，阴性结果不能排除败血症。

3. 直接涂片找细菌 肝素血离心后吸取白细胞层涂片找细菌；脑脊液直接涂片找细菌意义大。

4. 急相蛋白 C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、触珠蛋白（Hp）、α_1酸性糖蛋白（α_1-AGP）、α_1-抗胰蛋白酶（α_1-AT）等在急性感染早期即可增加。CRP测定国内已普遍开展，细菌感染后6 ～ 8小时即上升，最高可达正常值（< 8mg/L）的数百倍以上，当感染被控制后短期内即可下降，因此还有助于疗效观察和预后判断。

5. 鲎试验 用于检测血和体液中细菌内毒素，阳性提示有G^-细菌感染。

6. 病原菌抗原检测 采用对流免疫电泳（countercurrent immuno-electrophoresis，CIE）、酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）、乳胶颗粒凝集（latex agglutination，LA）等方法用于血、脑脊液和尿中致病菌抗原检测。

7. 基因诊断方法 应用质粒（plasmid）分析、限制性内切酶分析（restriction endonuclease analysis，REA）、核酸杂交（nucleic acid hybridization）、聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）等方法用于鉴别病原菌的生物型和血清型，有利于寻找感染源。

【诊断】 根据病史中有高危因素、临床症状体征、周围血象改变、CRP增高等可考虑本病诊断，确诊有赖于病原菌或病原菌抗原的检出。

【治疗】

1. 抗生素治疗 用药原则：①早用药：对临床拟诊败血症的新生儿，不必等血培养结果即应使用抗生素；②合理用药、联合用药：病原菌未明确前可结合当地菌种流行病学特点和耐药菌珠情况选择两种抗生素联合使用；明确病原菌后改用药敏试验敏感的抗菌药（表7-8）；对临床有效、药物不敏感者也可暂不换药；③静脉给药；④疗程足：血培养阴性者经抗生素治疗病情好转时应继续治疗5～7天；血培养阳性者至少需10～14天；有并发症者应治疗3周以上；⑤注意药物毒副作用：1周以内的新生儿尤其是早产儿，因肝肾功能不成熟，给药次数宜减少，每12～24小时给药1次，1周后每8～12小时给药1次；头孢三嗪和头孢他啶易影响凝血机制，使用时要警惕出血发生；氨基糖甙类抗生素因可能产生耳毒性不宜使用。

2. 处理严重并发症 ①及时纠正休克：输新鲜血浆或全血，血管活性药物如多巴胺和多巴酚丁胺；②纠正酸中毒和低氧血症；③积极处理脑水肿和DIC。

3. 清除感染灶 局部有脐炎、皮肤感染灶、黏膜溃烂或其他部位化脓病灶时，应及时予以相应处理。

4. 支持疗法 注意保温，供给足够热卡和液体。

5. 免疫疗法 静注免疫球蛋白每日300～500mg/kg，3～5日；对重症患儿可行交换输血；中性粒细胞明显减少者可应用粒细胞集落因子（G-CSF）。

表7-8 新生儿抗菌药物选择和使用方法

抗菌药物	每次剂量（mg/kg）	每日次数 < 7天	每日次数 > 7天	主要病原菌
青霉素G	（5~10）万U	2	3	肺炎球菌，链球菌，对青霉素敏感的葡萄球菌，G^-球菌
氨苄青霉素	50	2	3	嗜血流感杆菌，G^-杆菌，G^+球菌
苯唑青霉素	25 ~ 50	2	3 ~ 4	耐青霉素的葡萄球菌
羧苄青霉素	100	2	3 ~ 4	绿脓杆菌，变形杆菌，多数大肠杆菌，沙门菌
氧哌嗪青霉素	50	2	3	绿脓杆菌，变形杆菌，大肠杆菌，肺炎球菌
头孢拉定	50 ~ 100	2	3	金葡菌，链球菌，大肠杆菌
头孢呋新	50	2	3	G^-杆菌，G^+球菌
头孢噻肟	50	2	3	G^-菌，G^+菌，需氧菌，厌氧菌
头孢三嗪	50 ~ 100	1	1	G^-菌，耐青霉素葡萄球菌
头孢他啶	50	2	3	绿脓杆菌，脑膜炎双球菌，G^-杆菌，G^+厌氧球菌
红霉素	10 ~ 15	2	3	G^+菌，衣原体，支原体，螺旋体，立克次体
万古霉素	10 ~ 15	2	3	金葡菌，链球菌
美罗培南	20	2	3	对绝大多数G^-、G^+需氧和厌氧菌有强大杀菌作用
甲硝唑（灭滴灵）	7.5	2	2	厌氧菌

二、新生儿细菌性脑膜炎

新生儿细菌性脑膜炎（neonatal bacterial meningitis），也称为新生儿败血症脑膜炎（neonatal sepsis-meningitis），是新生儿期由细菌引起的最常见的一种颅内感染性疾病，病情凶险，但治疗及时能够见效。因此，早期诊断和及时处理对新生儿细菌性脑膜炎来说十分重要。绝大多数病例与新生儿败血症有关，病原菌绝大多数由血行播散至中枢神经系统，与败血症的细菌相同。少数病例细菌可从脊柱裂、脑脊膜膨出处入侵，或者由头颅血肿继发感染、中耳炎等邻近组织的感染蔓延所致。早产儿更易发病。

【临床表现】 新生儿细菌性脑膜炎的临床表现不典型，早期诊断困难。任何患败血症的新生儿均需除外化脓性脑膜炎。早期症状与败血症相似，表现为嗜睡、喂养困难、体温不稳定、呼吸暂停、呕吐、腹胀和腹泻等。神经系统异常表现最常见为激惹和抑制交替，其他包括惊厥、前囟饱满、颅缝增宽、四肢强直、颅神经征、昏迷、角弓反张和脑膜刺激征（抬头屈颈时哭吵）等。当患儿出现多尿、低血钠、低渗透压时要考虑存在抗利尿激素分泌不当（inappropriate antidiuretic hormone secretion，IADHS）。IADHS可使脑水肿加重，病情恶化，应予及时处理。主要并发症有脑室管膜炎、脑梗死、硬膜下积液和脑积水等。

【诊断】 有母亲围生期感染史、绒膜羊膜炎、早产、胎膜早破等高危因素，可有皮肤黏膜、呼吸道、消化道、中耳等感染灶，并出现上述临床表现，脑脊液检查异常，尤其是找到细菌能够明确诊断。对任何疑有败血症的新生儿，即使当时无神经系统症状，均应作脑脊液检查。新生儿脑脊液的细胞数、蛋白和糖含量均高于其他年龄组，且变异大。化脓性脑膜炎时脑脊液压力增高（正常 < 80mmH$_2$O，0.79kPa），白细胞数超过 30×10^6/L，糖降低，蛋白增高。脑脊培养和涂片染色可发现细菌，获得与血培养一致的细菌时即可考虑为病原菌。血培养阳性结果有助于脑膜炎的诊断。头部影像学检查CT、MRI和B超检查可表现为脑实质水肿和脑膜增强，对诊断脑室管膜炎、脑梗死、脑脓肿、硬膜下积液和脑积水等并发症有较大价值。

【治疗】 早期诊断和及时有效的治疗对于减少病死率和后遗症的发生有重要的意义。

1. 抗生素治疗　药物选用原则同新生儿败血症，由于血脑屏障的存在，还应注意选择通过血脑屏障较好的抗生素，剂量一般需加倍。

2. 对症处理　止痉使用苯巴比妥钠；颅内压增高时用甘露醇、速尿等脱水；出现IADHS时限制低渗液体的摄入和补充适当的电解质。

3. 支持疗法　保证水和电解质平衡和能量的供给；因患儿多伴有不同程度的脑水肿，每日补液量宜在60～80ml/kg，若伴有休克时，可适当增加补液量，并根据“边补边脱”原则来调整脱水剂和补液的速度；在使用脱水剂时，易引起低钠、低钾血症，宜每天监测血电解质1～2次；给予新鲜血浆、静脉免疫球蛋白（IVIG）有利于增强机体免疫力。

4. 糖皮质激素　对年长儿细菌性脑膜炎早期使用可减少炎症渗出，减轻脑水肿和后遗症发生。新生儿可酌情使用。

三、新生儿感染性肺炎

新生儿感染性肺炎（neonatal infectious pneumonia）是新生儿常见疾病，可发生在产前、产时或产后，可由细菌、病毒或原虫等病原体引起，是新生儿死亡的重要原因之一。

【病因】　产前感染常发生在孕母受感染后，病原体通过胎盘屏障经血行传给胎儿，或吸入因胎膜早破等原因而污染的羊水而发生肺部感染。常见病原体为巨细胞病毒、弓形体、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、克雷白菌、李斯特菌和支原体等。产时感染发生在分娩过程中，胎儿吸入了母亲产道内细菌污染的分泌物所致。常见病原体为大肠杆菌、肺炎球菌、克雷白菌、李斯特菌和B族链球菌等。产后感染病原体主要通过婴儿呼吸道、血行或医源性途径传播。常见病原体为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、克雷白菌、假单胞菌、表皮葡萄球菌、沙眼衣原体、真菌、呼吸道合胞病毒、腺病毒、解脲脲支原体（ureaplasma urealyticum）等。

【临床诊断】

1. 产前感染性肺炎　常有窒息，复苏后呼吸快、呻吟，体温不稳定，肺部听诊可发现呼吸音粗糙、减低或啰音。严重病例可发生呼吸衰竭。合并心力衰竭者心脏扩大、心率快、心音低钝、肝大。可发生抽搐、昏迷，或并发DIC、休克和持续肺动脉高压等。周围血象白细胞大多正常，也可减少或增加。脐血IgM > 200mg/L或特异性IgM增高者对产前感染有诊断意义。X线表现在病毒性肺炎多显示为间质性肺炎改变，细菌性肺炎则多为支气管肺炎征象。

2. 产时感染性肺炎　发病时间因不同病原体而异，一般在出生数日至数周后发病，细菌性感染在生后3～5天发病，Ⅱ型疱疹病毒感染多在生后5～10天，而衣原体则长达3～12周。生后立即进行胃液涂片找白细胞和病原体，或取血标本、气管分泌物等进行涂片、培养和对流免疫电泳等检测有助于病原学诊断。

3. 产后感染性肺炎　可以有发热、少吃、反应低下等全身症状。呼吸系统表现有咳嗽、气促或呼吸不规则、鼻扇、发绀、三凹征、湿啰音、呼吸音降低等。呼吸道合胞病毒肺炎可表现为喘息，肺部听诊可闻哮鸣音。衣原体肺炎病前或同时有眼结膜炎。金黄色葡萄球菌肺炎易合并脓气胸。鼻咽部分泌物细菌培养、病毒分离和荧光抗体、血清特异性抗体检查有助于病原学诊断。X线在不同的病原感染时有所不同，细菌性肺炎表现为两肺弥漫性模糊影，或点片状浸润影，病毒性肺炎以间质病变或肺气肿多见。

【治疗】

1. 呼吸道管理　雾化吸入，体位引流，定期翻身、拍背，及时吸净口鼻分泌物，保持呼吸道通畅。

2. 供氧　有低氧血症时可用鼻导管、面罩、头罩给氧。氧气需经过温湿化后供给。呼吸衰竭时可使用人工呼吸机，维持血气在正常范围。

3. 抗病原体治疗　细菌性肺炎者可参照败血症选用抗生素。重症或耐药菌感染者可用第3代头孢菌素；李斯特菌肺炎可用氨苄青霉素；衣原体肺炎首选红霉素；病毒性肺炎可采用利巴韦林或干扰素雾化吸入治疗。单纯疱疹性肺炎可用无环鸟苷；巨细胞病毒肺炎可用更昔洛韦。如有继发细菌感染，应根据病情及病原体选择合适的抗生素。

4. 支持疗法　纠正循环障碍和水、电解质平衡紊乱，输液勿过多过快，以免发生心力衰竭和肺水肿；保证能量和营养成分的供给；静脉输给血浆、白蛋白和免疫球蛋白等提高机体免疫能力。

四、新生儿破伤风

新生儿破伤风（neonatal tetanus）是由破伤风梭状芽孢杆菌（clostridium tetani）侵入脐部而引起的急性感染性疾病，主要表现为牙关紧闭和全身肌肉强直性痉挛，病死率高。一般在出生后4 ~ 7天发病，故俗称“七日风”。随着我国城乡新法接生技术的推广和医疗水平的提高，本病发病率已明显降低。

【临床表现】　常有不洁分娩或断脐消毒不严史。潜伏期多为4 ~ 7天，此期愈短、病情愈重、死亡率也愈高。破伤风杆菌产生的痉挛毒素侵入中枢神经系统引起全身肌肉强烈收缩和交感神经兴奋。早期仅有哭闹和吃奶困难，此时用压舌板检查口腔时，愈用力张口愈困难，称为“锁口”，此点有助于本病诊断。逐渐出现张口困难、奶头无法放入口中，进一步发展为牙关紧闭、“苦笑”面容、阵发性全身肌肉强直性痉挛和角弓反张，呼吸肌和喉肌痉挛可引起呼吸停止。经合理治疗1 ~ 4周后痉挛逐渐减轻、发作间隔时间延长，能吮乳，完全恢复约需2 ~ 3个月。病程中常并发肺炎和败血症。

【治疗】　控制痉挛，预防感染和保证营养是治疗中的三大要点。

1. 止痉　①地西泮（安定）：为首选药，每次0.3 ~ 0.5mg/kg，缓慢静脉注射，止惊后插胃管，鼻饲维持，剂量每日2.5 ~ 8mg/kg，分6次，使患儿处于深睡状态。以后根据病情逐渐减量。用药期间注意观察呼吸、肌张力，防止药物副作用，有条件时测定血药浓度；②苯巴比妥钠：在安定使用过程中仍有痉挛者加用，首次负荷量为15 ~ 20mg/kg，静脉注射，维持量为每日5mg/kg，分次肌注或静脉注射；③10%水合氯醛：一般作为痉挛发作时的临时用药。剂量每次0.5ml/kg，灌肠或由胃管注入。

2. 中和毒素　破伤风抗毒素（tetanus antitoxin， TAT）可中和游离破伤风毒素，愈早用愈好。TAT 1 ~ 2万U稀释后缓慢静脉注射，可另取3000U作脐周注射，用前须做皮肤过敏试验，皮试阳性者需用脱敏疗法注射。也可用破伤风免疫球蛋白（tetanus immune globulin，TIG）500U肌注。TIG半衰期较TAT长，且不会发生过敏反应，不必做过敏试验。

3. 抗生素　用于杀灭破伤风梭状芽孢杆菌。青霉素每日20万U/kg，或甲硝唑，每日15mg/kg，分次静脉滴注，用7 ~ 10天。

4. 其他治疗　脐部用3%过氧化氢或1∶4000高锰酸钾溶液清洗，涂抹碘酒以消灭残余的破伤风杆菌。发作时缺氧者予以间歇性吸氧，严重者需要气管插管，呼吸机辅助通气。有脑水肿时应用脱水剂。

5. 护理营养　患儿宜置于安静而避光的环境中，保持体温稳定，必要的操作集中进行，尽量减少刺激以减少痉挛的发作。及时清理呼吸道的分泌物，保持呼吸道通畅。病初应禁食，予以肠道外营养，待痉挛减轻后试用胃管喂养，逐渐过渡到经口喂养。

【预防】　新生儿破伤风的病死率很高，因此，必须做好预防。有效的措施是实行新法接生，接生时严格消毒。一旦接生时未能严格消毒，须在24小时内重新处置脐残端，同时肌注TAT 1500 ~ 3000U，或注射TIG 75 ~ 250U。目前已在开展给孕妇注射破伤风类毒素的方法也有助于预防新生儿破伤风的发生。

五、新生儿巨细胞病毒感染

巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）属于疱疹病毒，为双链DNA病毒，因组织切片上可见受染细胞体积大，细胞核内和胞浆内含有特征性的包涵体而得名。成人感染率很高，但大多为隐性感染。病毒可通过胎盘感染胎儿，是宫内感染最常见的病原体。CMV也可由于分娩时接触产道内

含有CMV的分泌物或产后经母乳排毒而感染。还有少部分系输入带病毒的血液或血制品所致的医源性感染。在美国，至少1%的活产儿伴有先天性CMV感染，是导致感觉神经性耳聋和发育迟滞的最常见感染性疾病。

【临床表现】 宫内感染的患儿早期可表现为早产、宫内发育迟缓以及多脏器功能损害，如皮肤瘀点瘀斑、肝脾肿大、黄疸、肺炎等，死亡率可高达30%。CMV肺炎的表现和其他小婴儿无热肺炎相似，有气促、咳嗽、鼻塞、呼吸暂停等。胸片可见肺部过度充气，纹理增多、增粗，局灶性肺不张。实验室检查可发现肝酶增高、高直接胆红素血症、血小板减少、贫血等。部分患儿有小头畸形、脑室周围钙化灶以及脑室扩大、皮质萎缩等神经系统病变。中枢神经系统出现异常的患儿大多出现发育落后、听力丧失、视力受损等后遗症，其中以感觉神经性耳聋为最常见。5%～15%无症状的先天感染患儿也可逐渐出现听力丧失、智力低下、运动型痉挛等神经系统后遗症。围生期获得性感染的潜伏期为4～12周，患儿主要表现为黄疸、肝脾肿大、肺炎以及听力丧失等。CMV感染造成多脏器损害时称之为巨细胞包涵体病（cytomegalic inclusion disease，CID）。

【诊断】 新生儿期出现典型症状或母亲孕期血清学检查由阴性转阳性者应高度怀疑CMV感染。下列检查可确诊：①脱落细胞检查：取新鲜晨尿或脑脊液的沉渣作涂片，瑞氏、吉姆萨染色作光镜检查，受感染的细胞变大、核内有嗜酸性巨细胞包涵体，直径8～10μm，占核中央区的大部分，似猫头鹰眼。本法特异性高，但阳性率低，有时需多次采样才获阳性结果；②血清学检查：用ELISA方法检测血清中CMV-IgG、IgM抗体，IgG阳性，可能为来自母体的抗体，若双份血清IgG滴度超过4倍升高提示近期感染。IgM抗体不能通过胎盘，若升高有诊断价值；③病毒分离：尿、唾液、脑脊液标本或活检组织接种于成纤维细胞可分离出病毒，但耗时长，需2～6周，阳性率低。新近发展的快速病毒培养技术（Shell vial culture）用荧光标记的单克隆抗体对培养细胞进行染色，在培养24～72小时后就可以检测出受染细胞中的早期抗原，为早期诊断提供依据；④聚合酶链反应：可检测到尿、脑脊液和组织中的CMV-DNA，其敏感性高，但容易出现假阳性结果。

【治疗】 更昔洛韦（ganciclovir）剂量为每日5～10mg/kg，分为每12小时1次，静脉滴注，疗程6周。其疗效及安全性正在进一步研究中。研究发现更昔洛韦治疗可以减少听力损害。治疗也不足以预防其神经系统后遗症。更昔洛韦的副作用主要有骨髓抑制以后的中性粒细胞减少、血小板减少、贫血，以及肝功能损害和脉络膜视网膜炎，还可能影响精子生成。免疫球蛋白对CMV感染的确切疗效尚未得到证实。

六、先天性弓形虫感染

弓形虫病（toxoplasmosis）是由刚地弓形虫（toxoplasma gondii）引起的人畜共患病，该病原在自然界广泛存在，多种哺乳动物、鸟类和人是其中间宿主，猫科动物为其终宿主。成人可以通过进食含包囊的未煮熟肉类食品或和动物的密切接触引起弓形虫感染，感染率很高，而且各地区差异较大，以欧美国家为著，法国人群阳性率更是高达80%，我国仅8%左右，这和人们的食品加工习惯及与动物的接触程度有关。但成人大多为隐性感染。母体孕期感染弓形虫后形成原虫血症，经胎盘传播至胎儿体内，导致胎儿感染。母婴传播率平均为30%～40%，孕早期感染传播率较低，但胎儿损害较重，孕晚期感染则传播率较高，对胎儿损害较轻。

【临床表现】 先天性弓形虫感染以中枢神经系统和眼部症状最常见。脉络膜视网膜炎、脑积水、脑钙化灶构成先天性弓形虫病三联症。约85%的患儿出生时无症状，直至数月、数年后才逐步出现中枢神经系统和眼的渐进性损害，少数患儿在出生时即有明显症状。中枢神经系统可表现为小头畸形、头围增大、惊厥、角弓反张、吞咽困难、肢体麻痹、耳聋等。脑脊液呈黄色，细胞数增多，以淋巴细胞为主，蛋白质增高。头部CT可见脑积水以及脑室周围白质和基底节钙化灶。脑积水有时是先天弓形虫感染的唯一表现，通常由导水管梗阻所致，可迅速进展。先天性弓形虫感染是导致脉络膜视网膜炎和视力受损的最常见原因之一。眼部表现还包括斜视、眼球震颤、白内障、小角膜

等。坏死性视网膜炎常累及双侧。未经治疗的患儿几乎100%伴有脉络膜视网膜瘢痕的形成。其他常见的表现还有宫内发育迟缓和早产、贫血、黄疸、肝脾肿大、皮肤紫癜、淋巴结肿大、肾炎等。

【诊断】 须结合孕母感染史、临床表现和实验室检查。后者包括①ELISA检测血清弓形虫IgG、IgM抗体，该方法敏感性高，特异性强；②直接涂片找病原体或易感动物（鼠、兔）接种、组织细胞培养分离病原体，但是操作复杂，阳性率低；③聚合酶链式反应（PCR）检测弓形虫DNA，特别是羊水中的DNA可用于胎儿感染的诊断。

【预防与治疗】 ①磺胺嘧啶（sulfadiazine）每次50mg/kg，每12小时1次，直至1岁；②乙胺嘧啶（pyrimethamine）每次1mg/kg，每12小时1次，2日后减为每日1次直至2～6个月，然后改为每周3次直至1岁。与磺胺嘧啶合用有协同作用，可以在几周内减轻症状，但两个药物都可引起骨髓抑制，用药期间应每周2次密切观察血象，补充叶酸10mg/次，每周3次直至停药后1周可以减轻骨髓抑制；③螺旋霉素（spiramycin）在胎盘组织中浓度高，不影响胎儿，适用于弓形虫感染的孕妇。预防应避免与猫、狗等密切接触，不吃未煮熟的食物。孕妇应进行血清学检查，妊娠初期感染弓形虫者应终止妊娠，中后期感染者应予治疗。

七、新生儿衣原体感染

新生衣原体感染（chlamydial infection）是由沙眼衣原体（chlamydia trachomatis，CT）引起的感染，主要表现为结膜炎和肺炎。CT是一种含有DNA和RNA，但由于缺乏ATP酶，必须依赖宿主细胞提供能量而只能寄生在活细胞内的病原体。衣原体在成人主要通过性传播，新生儿主要在分娩过程中从产道获得感染，是否能够通过胎盘或胎膜宫内感染胎儿目前还不明确。

【临床表现】 新生儿衣原体感染后最常见的表现为包涵体结膜炎和肺炎，此外还可引起中耳炎和鼻咽炎。阴道分娩时暴露于衣原体的新生儿大约三分之一出现衣原体结膜炎，其潜伏期一般为5～14天，分泌物初为浆液性，很快转为脓性。眼睑肿胀明显，结膜充血增厚，以下睑结膜和下穹窿处最为显著，可以有假膜形成，造成片状瘢痕。由于新生儿缺乏淋巴样组织，故滤泡增生少见。角膜一般不受累。衣原体肺炎发病较迟，大多于生后2～4周出现症状。早期表现为鼻塞、无热或低热等上呼吸道感染症状，常无明显流涕，半数病人伴有结膜炎。随后出现气促、呼吸暂停或阵发间断性咳嗽，甚至影响进食和睡眠。吸气时常有细湿啰音或捻发音，少有呼气性喘鸣。胸部X线表现较临床症状为重，表现为肺透亮度增高，双侧对称性间质浸润，罕见胸腔积液。常持续数周至数月。如不治疗，病程迁延数周至数月。实验室检查白细胞计数正常，嗜酸性细胞常增多。

【诊断】 根据典型结膜炎和肺炎症状，结合胸片、实验室病原学检查及抗体检测，可明确诊断。因CT存在于结膜的上皮细胞内，故标本应取自眼下穹隆和下睑结膜的刮片，而非脓性分泌物。刮片用姬姆萨染色或碘染色可找到胞浆内包涵体；或者用直接荧光抗体法或酶联免疫法检测CT抗原，敏感性及特异性均高，达95%以上，可用于衣原体结膜炎的快速诊断。血清学检查对衣原体肺炎的诊断很有帮助。几乎所有出现显著症状的患儿血清特异性IgM抗体都明显上升。但是IgG抗体可能来自母体。另外PCR技术检测CT的DNA具有较高敏感性。

【治疗】 结膜炎和肺炎都首选红霉素口服，每日50mg/kg，分4次口服，疗程14天。衣原体结膜炎局部可用0.5%红霉素眼膏、0.1%利福平或10%磺胺醋酰钠眼液，每天3～4次，持续2周，但是新生儿单纯局部用药起效慢，难以肃清病原，且操作较困难。

八、新生儿梅毒

新生儿梅毒又称先天性梅毒（congenital syphilis），是梅毒螺旋体从母体经胎盘进入胎儿血循环所致的感染。近年来，我国先天性梅毒发病率有上升趋势。母婴传播率和母亲感染的时间有关。未经治疗的初期及二期梅毒孕妇其传播率极高，几乎100%。先天性感染可导致死产，水肿胎儿，或早产。存活儿发病年龄不一，2岁以内出现临床症状者为早期梅毒，2岁以后为晚期梅毒。

【临床表现】 大多数受累患儿出生时无症状，于2～3周后逐渐出现。若母亲在妊娠早期感染梅毒又未及时治疗，则新生儿发病时间早且病情重。早期先天梅毒的主要症状如下：①一般症状　发育、营养差，哭声嘶哑，低热，贫血，易激惹、黄疸、低血糖等；②皮肤黏膜损害　常于生后2～3周出现，皮疹为多形性，可表现为全身散在斑丘疹，梅毒性天疱疮、口周或臀部皮肤呈放射状裂痕。梅毒性鼻炎通常在一周左右出现，表现为鼻塞、脓血样分泌物，累及鼻软骨时以后形成"鞍鼻"，累及喉部引起声嘶；③骨损害　出现于约90%患儿，多发生于生后数周，长骨的干骺端最易受累，常因剧痛造成肢体"假性瘫痪"（Parrot's pseudoparalysis），X线特点为长骨骨骺端出现横行透亮带；④肝、脾、全身淋巴结肿大　几乎所有患儿均有肝肿大。滑车上淋巴结肿大有诊断价值；⑤血液系统症状　包括贫血、白细胞减少、白细胞增多、血小板减少等。新生儿早期Coomb's试验阴性的溶血性贫血是特征性的表现；⑥中枢神经系统症状　在新生儿罕见，多在生后3～6个月时出现急性化脓性脑膜炎样症状，但脑脊液中细胞数增加以淋巴为主，糖正常；⑦其他　尚可见视网膜脉络膜炎、胰腺炎、肺炎和心肌炎等。晚期先天梅毒的症状包括神经性耳聋、"马鞍鼻"、间质性角膜炎、桑葚样磨牙、智力发育迟缓等。

【诊断】 主要根据母亲病史、临床表现和实验室检查。出生时胎盘大而苍白提示宫内感染。临床标本暗视野显微镜检查、直接荧光抗体及组织学检查发现梅毒螺旋体可以确诊，但灵敏度较低。梅毒血清学检查中的快速血浆反应素试验（rapid plasma reagin test，RPR）和性病研究实验室试验（venereal disease research laboratories，VDRL）主要作为筛查试验及观察疗效的指标；而荧光螺旋体抗体吸附试验（fluorescent Treponema antibody-absorption，FTA-ABS）和梅毒螺旋体颗粒凝集试验（Treponema pallidum particle agglutination test，TPPA）由于其特异性强，可用于确诊，但不会转阴，因此不能作为疗效评价的指标。近年，FTA-ABS 19S IgM、ELISA、PCR等方法也用于先天梅毒的诊断，但临床上还未广泛开展。

【预防与治疗】 梅毒血清学试验阳性且伴有临床症状或母亲孕期未经过足疗程青霉素治疗的新生儿需要抗梅毒治疗。药物首选青霉素，为避免因大量杀灭螺旋体而释放出异性蛋白质所致不良反应，应从小剂量开始使用，每次5万U/kg，静脉滴注，每12小时1次，7天后改为每8小时1次，每次剂量同上，总疗程10～14天。或用普鲁卡因青霉素，5万U/kg，肌注，每天1次，共10～14天。由于红霉素无法透过血脑屏障，因此用于治疗先天梅毒是不可靠的。疗程结束后，应每2～3个月监测一次VDRL或RPR试验，直至其滴度持续下降或转阴。脑脊液检查异常的患儿每隔6个月应复查脑脊液，直至正常。对孕妇进行常规筛查并对梅毒患者及时正规治疗是降低先天梅毒发病率的最有效措施。

第十节　新生儿黄疸

新生儿黄疸（neonatal jaundice）是因胆红素在体内积聚引起的皮肤或其他器官黄染，是新生儿期最常见的临床问题。新生儿血中胆红素超过5～7mg/dl（成人超过2mg/dl）可出现肉眼可见的黄疸。未结合胆红素增高是新生儿黄疸最常见的表现形式，重者可引起胆红素脑病（核黄疸）（详见第十一节，新生儿溶血病），造成神经系统的永久性损害，严重者可死亡。

【胎儿和新生儿胆红素代谢的生理】 在胎儿期，肝脏相对不活跃，胎儿红细胞破坏后所产生的胆红素主要由母亲肝脏处理。如胎儿红细胞破坏过度，母亲肝脏不能完全处理所有的胆红素，脐带和羊水可呈黄染；此外，当骨髓和髓外造血不能满足需要时，可出现胎儿贫血。胎儿肝脏也能处理少量胆红素，当胎儿溶血时，这种处理速率会有所增加，使新生儿脐血也可以检测到较高水平的结合胆红素。

在新生儿期，多数胆红素来源于衰老红细胞。红细胞经网状内皮系统破坏后所产生的血红素约占75%，它与其他来源的血红素（约占25%）在血红素加氧酶（Hemo oxygenase）的作用下转变为

胆绿素，后者在胆绿素还原酶（Biliverdin reductase）的作用下转变成胆红素；在血红素转变至胆绿素的过程中产生内源性的一氧化碳（CO），故临床上可通过呼出气CO的产量来评估胆红素的产生速率。1g血红蛋白可产生35mg（600μmol）未结合胆红素；母亲某些药物应用可致新生儿溶血增多；约25%胆红素来源于肝脏、骨髓中红细胞前体和其他组织中的含血红素蛋白。

胆红素的转运、肝脏摄取和处理：血中未结合胆红素多数与白蛋白结合，以复合物形式转运至肝脏。未结合胆红素与白蛋白结合后一般是“无毒的”，即不易进入中枢神经系统。但是，游离的未结合胆红素呈脂溶性，能够通过血脑屏障，进入中枢神经系统，引起胆红素脑病；某些情况，如低血白蛋白水平、窒息、酸中毒、感染、早产和低血糖等，可显著降低胆红素与白蛋白结合；游离脂肪酸、静脉用脂肪乳剂和某些药物，如磺胺、头孢类抗生素、利尿剂等也可竞争性影响胆红素与白蛋白的结合。胆红素进入肝脏后被肝细胞的受体蛋白（Y和Z蛋白，一种细胞内的转运蛋白）结合后转运至光面内质网，通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶（UDPGT）的催化，每一分子胆红素结合二分子的葡萄糖醛酸，形成水溶性的结合胆红素（conjugated bilirubin），后者经胆汁排泄至肠道。在较大儿童或成人，肠道胆红素通过细菌作用被还原为粪胆素原（Stercobilinogen）后随粪便排出；部分排入肠道的结合胆红素可被肠道的β-葡萄糖醛酸酐酶水解，或在碱性环境中直接与葡萄糖醛酸分离成为未结合胆红素，后者可通过肠壁经门静脉重吸收到肝脏再行处理，形成肠-肝循环；在某些情况下，如早产儿、肠梗阻等，肠-肝循环可显著增加血胆红素水平。

【新生儿胆红素代谢特点】 新生儿期有诸多原因使血清胆红素水平处于较高水平，主要如下。

（一）胆红素生成过多 新生儿每日生成的胆红素明显高于成人（新生儿8.8mg/kg，成人3.8mg/kg），其原因是：胎儿血氧分压低，红细胞数量代偿性增加，出生后血氧分压升高，过多的红细胞破坏；新生儿红细胞寿命相对短（早产儿低于70天，足月儿约80天，成人为120天），且血红蛋白的分解速度是成人的2倍；肝脏和其他组织中的血红素及骨髓红细胞前体较多。

（二）血浆白蛋白联结胆红素的能力不足 刚娩出的新生儿常有不同程度的酸中毒，可减少胆红素与白蛋白联结；早产儿胎龄越小，白蛋白含量越低，其联结胆红素的量也越少。

（三）肝细胞处理胆红素能力差 未结合胆红素（unconjugated bilirubin）进入肝细胞后，与Y、Z蛋白结合；而新生儿出生时肝细胞内Y蛋白含量极微（生后5～10天达正常），UDPGT含量也低（生后1周接近正常）且活性差（仅为正常的0～30%），因此，生成结合胆红素的量较少；出生时肝细胞将结合胆红素排泄到肠道的能力暂时低下，早产儿更为明显，可出现暂时性肝内胆汁淤积。

（四）肠肝循环（enterohepatic circulation）特点 在新生儿，肠蠕动性差和肠道菌群尚未完全建立，而肠腔内β-葡萄糖醛酸酐酶活性相对较高，可将结合胆红素转变成未结合胆红素，导致肠-肝循环增加，血胆红素水平增高。此外，胎粪含胆红素较多，如排泄延迟，可使胆红素重吸收增加。

当饥饿、缺氧、脱水、酸中毒、头颅血肿或颅内出血时，更易出现黄疸或使原有黄疸加重。

【新生儿黄疸分类】 传统基于单个血清胆红素值而确定的所谓“生理性或病理性黄疸”的观点已受到了挑战。根据临床实际，目前较被接受的高胆红素血症风险评估方法是采用日龄（表7-9）或小时龄胆红素值；同时也根据不同胎龄和生后小时龄、以及是否存在高危因素来评估和判断这种胆红素水平是否属于正常或安全，以及是否需要治疗干预（图7-22），而不是以一固定数值表述。所谓高危因素指临床上常与重症高胆红素血症并存的因素，高危因素越多重度高胆红素血症机会多，

表7-9 全国875例足月新生儿检测7天内胆红素百分位值（μmol/L）

	第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日	第7日
50th	77.29	123.29	160.91	183.82	195.28	180.74	163.98
75th	95.41	146.71	187.42	217.51	227.43	226.74	200.75
95th	125.17	181.60	233.75	275.31	286.42	267.44	264.19

资料来源：丁国芳，张苏平，姚丹，等.我国部分地区正常新生儿黄疸的流行病学调查.中华儿科杂志，2000：38（10）：624

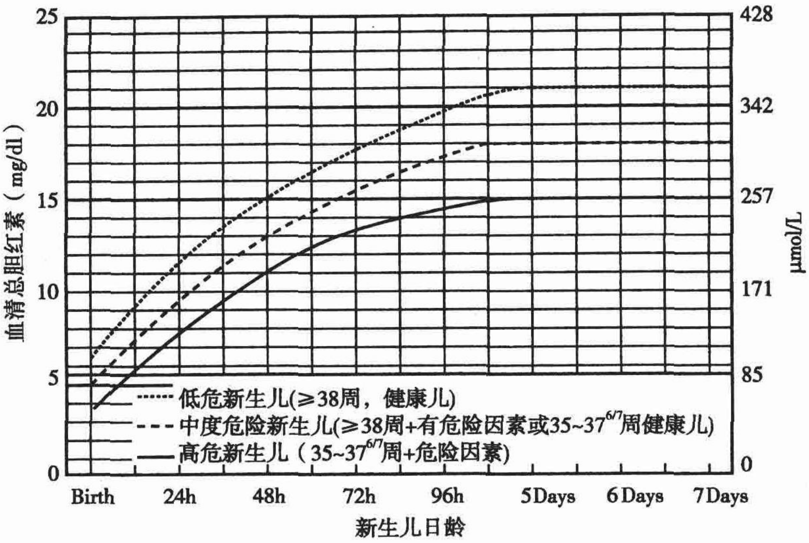


图7-22 胎龄＞35周新生儿不同胎龄和生后小时龄的光疗标准
（资料来源：Pediatrics 2004；114：297～316）

发生胆红素脑病机会也愈大；新生儿溶血、窒息、缺氧、酸中毒、脓毒血症、高热、低体温、低蛋白血症、低血糖等即属于高危因素。

（一）生理性黄疸（physiological jaundice） 人类初生时胆红素产量大于胆红素排泄量，几乎我国所有足月新生儿都会出现暂时性总胆红素增高。表7-9显示了我国足月新生儿初生第1至第7日血清总胆红素浓度。

生理性黄疸是排除性诊断，其特点为：①一般情况良好；②足月儿生后2～3天出现黄疸，4～5天达高峰，5～7天消退，最迟不超过2周；早产儿黄疸多于生后3～5天出现，5～7天达高峰，7～9天消退，最长可延迟到3～4周；③每日血清胆红素升高＜85μmol/L（5mg/dl）或每小时＜0.5mg/dL；④血清总胆红素值尚未达到相应日龄及相应危险因素下的光疗干预标准（图7-22）。

（二）病理性黄疸（pathologic jaundice） 或称为非生理性高胆红素血症（non-physiological hyperbilirubinemia）病理性黄疸相对生理性黄疸而言是血清胆红素水平异常增高或胆红素增高性质的改变，某些增高是属于生理性黄疸的延续或加深，而更重要的是要积极寻找引起其增高的原发病因。下列情况应该引起注意：①生后24小时内出现黄疸；②血清总胆红素值已达到相应日龄及相应危险因素下的光疗干预标准（图7-22），或每日上升超过85μmol/L（5mg/dl），或每小时＞0.5mg/dL；③黄疸持续时间长，足月儿＞2周，早产儿＞4周；④黄疸退而复现；⑤血清结合胆红素＞34μmol/L（2mg/dl）。具备其中任何一项者即可诊断为病理性黄疸。

病理性黄疸根据其发病原因分为三类。

1. 胆红素生成过多 因过多红细胞的破坏及肠肝循环增加，使胆红素增多。

（1）红细胞增多症：即静脉血红细胞 $>6\times10^{12}$/L，血红蛋白＞220g/L，血细胞比容＞65%。常见于母-胎或胎-胎间输血、脐带结扎延迟、宫内生长迟缓（慢性缺氧）及糖尿病母亲所生婴儿等。

（2）血管外溶血：如较大的头颅血肿、皮下血肿、颅内出血、肺出血和其他部位出血。

（3）同族免疫性溶血：见于血型不合如ABO或Rh血型不合等，我国ABO溶血病多见。

（4）感染：细菌、病毒、螺旋体、衣原体、支原体和原虫等引起的重症感染皆可致溶血，以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌引起的败血症多见。

（5）肠肝循环增加：先天性肠道闭锁、先天性幽门肥厚、巨结肠、饥饿和喂养延迟等均可使胎粪排泄延迟，使胆红素重吸收增加。

（6）母乳喂养与黄疸：母乳喂养相关的黄疸（breast feeding-associated jaundice）常指母乳喂养的新生儿在生后一周内，由于生后数天内热卡和液体摄入不足、排便延迟等，使血清胆红素升高，

几乎2/3母乳喂养的新生儿可出现这种黄疸；上述胆红素增高常可通过增加母乳喂养量和频率而得到缓解，一般不是母乳喂养的禁忌。但曾罕见有报道这种过高的胆红素血症如不处理，可以导致胆红素脑病。

母乳性黄疸（breast milk jaundice）常指母乳喂养的新生儿在生后3个月内仍有黄疸，表现为非溶血性高未结合胆红素血症，其诊断常是排除性的。研究表明部分母亲母乳中的β-葡萄糖醛酸酐酶水平较高，可在肠道通过促进葡萄糖醛酸与胆红素的分离，使未结合胆红素被肠道再吸收，从而增加了肝脏处理胆红素的负担。母乳性黄疸一般不需任何治疗，停喂母乳24～48小时，黄疸可明显减轻；但对于胆红素水平较高者应密切观察。

（7）红细胞酶缺陷：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）、丙酮酸激酶和己糖激酶缺陷均可影响红细胞正常代谢，使红细胞膜僵硬，变形能力减弱，滞留和破坏于网状内皮系统。

（8）红细胞形态异常：遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症、婴儿固缩红细胞增多症等均由于红细胞膜结构异常使红细胞在脾脏破坏增加。

（9）血红蛋白病：α地中海贫血，血红蛋白F-Poole和血红蛋白Hasharon等，由于血红蛋白肽链数量和质量缺陷而引起溶血。

（10）其他：维生素E缺乏和低锌血症等，使细胞膜结构改变导致溶血。

2. 肝脏胆红素代谢障碍　由于肝细胞摄取和结合胆红素的功能低下，使血清未结合胆红素升高。

（1）缺氧和感染：如窒息和心力衰竭等，均可抑制肝脏UDPGT的活性。

（2）Crigler-Najjar综合征：即先天性UDPGT缺乏。Ⅰ型属常染色体隐性遗传，酶完全缺乏，酶诱导剂，如苯巴比妥治疗无效。生后数年内需长期光疗，以降低血清胆红素和预防核黄疸；患儿很难存活，肝脏移植可以使UDPGT酶活性达到要求。Ⅱ型多属常染色体显性遗传，酶活性低下，发病率较Ⅰ型高；酶诱导剂，如苯巴比妥治疗有效。

（3）Gilbert综合征：是一种慢性的、良性高未结合胆红素增血症，属常染色体显性遗传。是由于肝细胞摄取胆红素功能障碍和肝脏UDPGT活性降低所致。其UDPGT活性降低的机制是在基因起动子区域TA重复增加，或在亚洲人群常见基因外显子G71R基因突变，导致酶的活力降低。Gilbert综合征症状轻，通常于青春期才有表现；在新生儿期常由于肝细胞结合胆红素功能障碍而表现为高胆红素血症。当UDPGT基因突变和G-6-PD同时存在时，高胆红素血症常更为明显。

（4）Lucey-Driscoll综合征：即家族性暂时性新生儿黄疸。某些母亲所生的所有新生儿在生后48小时内表现为严重的高未结合胆红素血症，其原因为妊娠后期孕妇血清中存在一种性质尚未明确的葡萄糖醛酸转移酶抑制物，使新生儿肝脏UDPGT酶活性被抑制。本病有家族史，新生儿早期黄疸重，2～3周自然消退。

（5）药物：某些药物如磺胺、水杨酸盐、$VitK_3$、消炎痛、西地兰等，可与胆红素竞争Y、Z蛋白的结合位点。

（6）先天性甲状腺功能低下：甲状腺功能低下时，肝脏UDPGT活性降低可持续数周至数月；甲状腺功能低下时还可以影响肝脏胆红素的摄取和转运；经甲状腺素治疗后，黄疸常明显缓解。

（7）其他：脑垂体功能低下和先天愚型等常伴有血胆红素升高或生理性黄疸消退延迟。

3. 胆汁排泄障碍　肝细胞排泄结合胆红素障碍或胆管受阻，可致高结合胆红素血症，如同时有肝细胞功能受损，也可伴有未结合胆红素增高。

（1）新生儿肝炎：多由病毒引起的宫内感染所致。常见有乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒及EB病毒等。

（2）先天性代谢缺陷病：α_1-抗胰蛋白酶缺乏症、半乳糖血症、果糖不耐受症、酪氨酸血症、糖原累积病Ⅳ型及脂质累积病（尼曼匹克氏病、高雪氏病）等可有肝细胞损害。

（3）Dubin-Johnson综合征：即先天性非溶血性结合胆红素增高症，较少见。是由肝细胞分泌

和排泄结合胆红素障碍所致，可出现未结合和结合胆红素增高，临床经过良性。

（4）胆道闭锁：由于先天性胆道闭锁或先天性胆总管囊肿，使肝内或肝外胆管阻塞，使结合胆红素排泄障碍；是新生儿期阻塞性黄疸的常见原因。在新生儿胆道闭锁，其黄疸可在2～4周出现，大便逐渐呈灰白色，血清结合胆红素显著增高。胆汁黏稠综合征是由于胆汁淤积在小胆管中，使结合胆红素排泄障碍，也可见于严重的新生儿溶血病；肝和胆道的肿瘤也可压迫胆管造成阻塞。对于新生儿胆道闭锁，早期诊断和干预很重要；在生后60小时内做引流手术者效果较好，后期由于胆汁性肝硬化的发生而造成肝脏不可逆的损伤。引流手术无效者，肝脏移植是治疗选择。

第十一节　新生儿溶血病

新生儿溶血病（hemolytic disease of newborn，HDN）主要指母、子血型不合引起的同族免疫性溶血（isoimmune hemolytic disease）。在已发现的人类26个血型系统中，以ABO血型不合最常见，Rh血型不合较少见。有报道ABO溶血病占新生儿溶血病的85.3%，Rh溶血病占14.6%，MN（少见血型）溶血病占0.1%。

【病因和发病机制】　由父亲遗传而母亲所不具有的显性胎儿红细胞血型抗原，通过胎盘进入母体，刺激母体产生相应的血型抗体，当不完全抗体（IgG）进入胎儿血循环后，与红细胞的相应抗原结合（致敏红细胞），在单核-吞噬细胞系统内被破坏，引起溶血。若母婴血型不合的胎儿红细胞在分娩时进入母血，则母亲产生的抗体不使这一胎发病，而可能使下一胎发病（血型与上一胎相同）。

（一）ABO溶血　主要发生在母亲O型而胎儿A型或B型，如母亲AB型或婴儿“O”型，则不发生ABO溶血病。

1. 40%～50%的ABO溶血病发生在第一胎，其原因是：O型母亲在第一胎妊娠前，已受到自然界A或B血型物质（某些植物、寄生虫、伤寒疫苗、破伤风及白喉类毒素等）的刺激，产生抗A或抗B抗体（IgG）。

2. 在母子ABO血型不合中，仅1/5发生ABO溶血病，其原因为：①胎儿红细胞抗原性的强弱不同，导致抗体产生量的多少各异；②除红细胞外，A或B抗原存在于许多其他组织，只有少量通过胎盘的抗体与胎儿红细胞结合，其余的被组织或血浆中可溶性的A或B物质吸收。

（二）Rh溶血　Rh血型系统有6种抗原，即D、E、C、c、d、e（d抗原未测出只是推测），其抗原性强弱依次为$D > E > C > c > e$，故Rh溶血病中以RhD溶血病最常见，其次为RhE，由于e抗原性最弱，故Rhe溶血病罕见。传统上红细胞缺乏D抗原称为Rh阴性，而具有D抗原称为Rh阳性，中国人绝大多数为Rh阳性。但由于母亲Rh阳性（有D抗原），也可缺乏Rh系统其他抗原如E，若胎儿具有该抗原时，也可发生Rh不合溶血病。母亲暴露于Rh血型不合抗原的机会主要有：①曾输注Rh血型不合的血液；②分娩或流产接触Rh血型抗原，此机会可高达50%；③在孕期胎儿Rh^+血细胞经胎盘进入母体。

Rh溶血病一般不发生在第一胎，是因为自然界无Rh血型物质，Rh抗体只能由人类红细胞Rh抗原刺激产生。Rh阴性母亲首次妊娠，于妊娠末期或胎盘剥离（包括流产及刮宫）时，Rh阳性的胎儿血进入母血中，约经过8～9周产生IgM抗体（初发免疫反应），此抗体不能通过胎盘，以后虽可产生少量IgG抗体，但胎儿已经娩出。如母亲再次妊娠（与第一胎Rh血型相同），怀孕期可有少量（低至0.2ml）胎儿血进入母体循环，于几天内便可产生大量IgG抗体（次发免疫反应），该抗体通过胎盘引起胎儿溶血。

既往输过Rh阳性血的Rh阴性母亲，其第一胎可发病。极少数Rh阴性母亲虽未接触过Rh阳性血，但其第一胎也发生Rh溶血病，这可能是由于Rh阴性孕妇的母亲为Rh阳性，其母怀孕时已使孕妇致敏，故其第一胎发病。

抗原性最强的RhD血型不合者，也仅有1/20发病，主要由于母亲对胎儿红细胞Rh抗原的敏感性不同。另外，母亲为RhD阴性，如父亲的RhD血型基因为杂合子，则胎儿为RhD阳性的可能性为50%，如为纯合子则为100%，其他Rh血型也一样。当存在ABO血型不符合时，Rh血型不合的溶血常不易发生；其机制可能为ABO血型不符所产生的抗体已破坏了进入母体的胎儿红细胞，使Rh抗原不能被母体免疫系统所发现。

【病理生理】 ABO溶血除引起黄疸外，其他改变不明显。Rh溶血造成胎儿重度贫血，甚至心力衰竭。重度贫血、低蛋白血症和心力衰竭可导致全身水肿（胎儿水肿）。贫血时，髓外造血增强，可出现肝脾肿大。胎儿血中的胆红素经胎盘入母亲肝脏进行代谢，故娩出时黄疸往往不明显。出生后，由于新生儿处理胆红素的能力较差，因而出现黄疸。血清未结合胆红素过高可发生胆红素脑病（bilirubin encephalopathy）。

【临床表现】 症状轻重与溶血程度基本一致。多数ABO溶血病患儿除黄疸外，无其他明显异常。Rh溶血病症状较重，严重者甚至死胎。

（一）黄疸 大多数Rh溶血病患儿生后24小时内出现黄疸并迅速加重，而多数ABO溶血病在第2～3天出现。血清胆红素以未结合型为主，但如溶血严重，造成胆汁淤积，结合胆红素也可升高。

（二）贫血 程度不一。重症Rh溶血，生后即可有严重贫血或伴有心力衰竭。部分患儿因其抗体持续存在，也可于生后3～6周发生晚期贫血。

（三）肝脾大 Rh溶血病患儿多有不同程度的肝脾增大，ABO溶血病患儿则不明显。

【并发症】 胆红素脑病（bilirubin encephalopathy）为新生儿溶血病最严重的并发症，多于生后4～7天出现症状。当未结合胆红素水平过高，透过血脑屏障，可造成中枢神经系统功能障碍，如不经治疗干预，可造成永久性损害。胆红素常造成基底神经节、海马、下丘脑神经核和小脑神经元坏死；尸体解剖可见相应的神经核黄染，故又称为核黄疸（kernicterus）。

临床上胆红素脑病和核黄疸名词常互相通用，目前推荐的分类是将生后数周内胆红素所致的中枢神经系统损害称为急性胆红素脑病（acute bilirubin encephalopathy）；将胆红素所致的慢性和永久性中枢神经系统损害或后遗症称为核黄疸（kernicterus）。胆红素升高也可引起暂时性脑病（transient encephalopathy）：指胆红素引起的神经系统损伤是可逆性的，临床表现为随着胆红素水平的增高逐渐出现嗜睡、反应低下；但随治疗后胆红素的降低而症状消失；脑干听觉诱发电位显示各波形的潜伏期延长，但可随治疗而逆转。

胆红素脑病常在24小时内较快进展，临床可分为4个阶段：

第一期：表现为嗜睡、反应低下、吮吸无力、拥抱反射减弱、肌张力减低等，偶有尖叫和呕吐。持续约12～24小时。

第二期：出现抽搐、角弓反张和发热（多于抽搐同时发生）。轻者仅有双眼凝视，重者出现肌张力增高、呼吸暂停、双手紧握、双臂伸直内旋，可出现角弓反张。此期约持续12～48小时。

第三期：吃奶及反应好转，抽搐次数减少，角弓反张逐渐消失，肌张力逐渐恢复。此期约持续2周。

第四期：出现典型的核黄疸后遗症表现。可有：①手足徐动：经常出现不自主、无目的和不协调的动作；②眼球运动障碍：眼球向上转动障碍，形成落日眼；③听觉障碍：耳聋，对高频音失听；④牙釉质发育不良：牙呈绿色或深褐色。此外，也可留有脑瘫、智能落后、抽搐、抬头无力和流涎等后遗症。

【实验室检查】

（一）母子血型检查 检查母子ABO和Rh血型，证实有血型不合存在。

（二）检查有无溶血 溶血时红细胞和血红蛋白减少，早期新生儿血红蛋白＜145g/L可诊断为贫血；网织红细胞增高（＞6%）；血涂片有核红细胞增多（＞10/100个白细胞）；血清总胆红素和未结合胆红素明显增加。

（三）致敏红细胞和血型抗体测定

1. 改良直接抗人球蛋白试验　即改良Coombs试验，是用“最适稀释度”的抗人球蛋白血清与充分洗涤后的受检红细胞盐水悬液混合，如有红细胞凝聚为阳性，表明红细胞已致敏。该项为确诊实验。Rh溶血病其阳性率高而ABO溶血病阳性率低。

2. 抗体释放试验（antibody release test）　通过加热使患儿血中致敏红细胞的血型抗体释放于释放液中，将与患儿相同血型的成人红细胞（ABO系统）或O型标准红细胞（Rh系统）加入释放液中致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。是检测致敏红细胞的敏感试验，也为确诊实验。Rh和ABO溶血病一般均为阳性。

3. 游离抗体试验（free antibody test）　在患儿血清中加入与其相同血型的成人红细胞（ABO系统）或O型标准红细胞（Rh系统）致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。表明血清中存在游离的ABO或Rh血型抗体，并可能与红细胞结合引起溶血。此项实验有助于估计是否继续溶血、换血后的效果，但不是确诊试验。

【诊断】

（一）产前诊断　凡既往有不明原因的死胎、流产、新生儿重度黄疸史的孕妇及其丈夫均应进行ABO、Rh血型检查，不合者进行孕妇血清中抗体检测。孕妇血清中IgG抗A或抗B > 1：64，提示有可能发生ABO溶血病。Rh阴性孕妇在妊娠16周时应检测血中Rh血型抗体作为基础值，以后每2～4周检测一次，当抗体效价上升，提示可能发生Rh溶血病。

（二）生后诊断　新生儿娩出后黄疸出现早、且进行性加重，有母子血型不合，改良Coombs和抗体释放试验中有一项阳性者即可确诊。

【鉴别诊断】　本病需与以下疾病鉴别。

（一）先天性肾病　有全身水肿、低蛋白血症和蛋白尿，但无病理性黄疸和肝脾大。

（二）新生儿贫血　双胞胎的胎-胎间输血，或胎-母间输血可引起新生儿贫血，但无重度黄疸、血型不合及溶血三项试验阳性。

（三）生理性黄疸　ABO溶血病可仅表现为黄疸，易与生理性黄疸混淆，血型不合及溶血三项试验可资鉴别。

【治疗】

（一）产前治疗

1. 提前分娩　既往有输血、死胎、流产和分娩史的Rh阴性孕妇，本次妊娠Rh抗体效价逐渐升至1：32或1：64以上，用分光光度计测定羊水胆红素增高，且羊水L/S > 2者，提示胎肺已成熟，可考虑提前分娩。

2. 血浆置换　对血Rh抗体效价明显增高，但又不宜提前分娩的孕妇，可对孕母进行血浆置换，以换出抗体，减少胎儿溶血，但该治疗临床极少应用。

3. 宫内输血　对胎儿水肿或胎儿Hb < 80g/L，而肺尚未成熟者，可直接将与孕妇血清不凝集的浓缩红细胞在B超下注入脐血管或胎儿腹腔内，以纠正贫血。

4. 苯巴比妥　孕妇于预产期前1～2周口服苯巴比妥，可诱导胎儿UDPGT活性增加，以减轻新生儿黄疸。

（二）新生儿治疗

1. 光照疗法（phototherapy）　简称光疗，是降低血清未结合胆红素简单而有效的方法。

（1）指征：当血清总胆红素水平增高时，根据胎龄、患儿是否存在高危因素及生后日龄，对照日龄胆红素与光疗干预列线图，当达到光疗标准时即可进行。

（2）原理：光疗作用下使未结合胆红素光异构化，形成构象异构体（configurational isomers：4Z，15E-Bilirubin IX，ZE；4E，15Z-Bilirubin IX，EZ）和结构异构体（structural isomer），即光红素（lumirubin，LR）；上述异构体呈水溶性，可不经肝脏处理，直接经胆汁和尿液排出。波长425～

475nm的蓝光和波长510～530nm的绿光效果最佳，日光灯或太阳光也有较好疗效。光疗主要作用于皮肤浅层组织，光疗后皮肤黄疸消退并不表明血清未结合胆红素已达到了正常。

（3）设备：主要有光疗箱、光疗灯和光疗毯等。光疗箱以单面光160W、双面光320W为宜，双面光优于单面光；上、下灯管距床面的距离分别为40cm和20cm；影响光疗效果的因素为光源性质与强度、单面光源或多面光源、光源-光照对象距离、暴露在光照下的体表面积及光照时间。光照强度以光照对象表面所受到的辐照度计算。辐照度由辐射计量器检测，单位为μW/（cm^2·nm）。辐照度与光疗时总胆值下降率直接相关。标准光疗为8～10μW/（cm^2·nm），强光疗＞30μW/（cm^2·nm）。光照时，婴儿双眼用黑色眼罩保护，以免损伤视网膜，除会阴、肛门部用尿布遮盖外，其余均裸露；可以连续照射，也可间隔12小时进行。

（4）副作用：可出现发热、腹泻和皮疹，但多不严重，可继续光疗；蓝光可分解体内核黄素，光疗超过24小时可引起核黄素减少，并进而降低红细胞谷胱苷肽还原酶活性而加重溶血，故光疗时应补充核黄素（光疗时每日3次，5mg/次；光疗后每日1次，连服3日）；当血清结合胆红素＞68μmol/L（4mg/dl），并且血清谷丙转氨酶和碱性磷酸酶增高时，光疗可使皮肤呈青铜色即青铜症，此时应停止光疗，青铜症可自行消退。此外，光疗时应适当补充水分及钙剂。

2. 药物治疗　①供给白蛋白：输血浆每次10～20ml/kg或白蛋白1g/kg，以增加其与未结合胆红素的联结，减少胆红素脑病的发生；②纠正代谢性酸中毒：应用5%碳酸氢钠提高血pH值，以利于未结合胆红素与白蛋白的联结；③肝酶诱导剂：能诱导UDPGT酶活性、增加肝脏结合和分泌胆红素的能力。常用苯巴比妥每日5mg/kg，分2～3次口服，共4～5日；④静脉用免疫球蛋白：可阻断网状内皮系统Fc受体，抑制吞噬细胞破坏已被抗体致敏的红细胞，用法为0.5～1g/kg，于6～8小时内静脉滴入，早期应用临床效果较好。

3. 换血疗法（exchange transfusion）

（1）作用：换出部分血中游离抗体和致敏红细胞，减轻溶血；换出血中大量胆红素，防止发生胆红素脑病；纠正贫血，改善携氧，防止心力衰竭。

（2）指征：大部分Rh溶血病和个别严重的ABO溶血病需换血治疗。符合下列条件之一者即应换血：①产前已明确诊断，出生时脐血总胆红素＞68μmol/L（4mg/dl），血红蛋白低于120g/L，伴水肿、肝脾大和心力衰竭者；②生后12小时内胆红素每小时上升＞12μmol/L（0.7mg/dl）者；③光疗失败，指高胆红素血症经光疗4～6h后血清总胆红素仍上升8.6μmol/L.h [0.5mg/（dl·h）]；④已有胆红素脑病的早期表现者。

（3）方法：①血源：Rh溶血病应选用Rh系统与母亲同型、ABO系统与患儿同型的血液，紧急或找不到血源时也可选用O型血；母O型、子A或B型的ABO溶血病，最好用AB型血浆和O型红细胞的混合血；有明显贫血和心力衰竭者，可用血浆减半的浓缩血；②换血量：一般为患儿血量的2倍（约150～180ml/kg），大约可换出85%的致敏红细胞和60%的胆红素及抗体；③途径：一般选用脐静脉或其他较大静脉进行换血，也可选用脐动、静脉进行同步换血。

4. 其他治疗：防止低血糖、低血钙、低体温，纠正缺氧、贫血、水肿、电解质紊乱和心力衰竭等。

【预防】　Rh阴性妇女在流产或分娩Rh阳性胎儿后，应尽早注射相应的抗Rh免疫球蛋白，以中和进入母血的Rh抗原。临床上目前常用的预防方法，是对RhD阴性妇女在流产或分娩RhD阳性胎儿后，72小时内肌注抗D球蛋白300μg，已起到了较满意的预防效果。

第十二节　新生儿寒冷损伤综合征

新生儿寒冷损伤综合征（neonatal cold injury syndrome）简称新生儿冷伤，因多有皮肤硬肿，亦称新生儿硬肿症（sclerema neonatorum）。是由于寒冷或/和多种疾病所致。主要表现为低体温和

皮肤硬肿，重症可发生多器官功能损害。近20年来，随着居住条件的改善、新生儿转运技术的开展和新生儿保暖技术的普及，该病的发病率已有显著下降。

【病因和病理生理】

（一）寒冷和保温不足　新生儿尤其是早产儿，发生低体温和皮肤硬肿的原因是：①体温调节中枢不成熟。环境温度低时，其增加产热和减少散热的调节功能差，使体温降低；②体表面积相对较大，皮下脂肪少，皮肤薄，血管丰富，易于失热。寒冷时散热增加，导致低体温；③躯体小，总液体含量少，体内储存热量少，对失热的耐受能力差，寒冷时即使有少量热量丢失，体温便可降低；④新生儿由于缺乏寒战反应，寒冷时主要靠棕色脂肪（brown fat）代谢产热，但其代偿能力有限；早产儿由于其储存少（胎龄越小储存越少），代偿产热能力更差；因此，寒冷时易出现低体温。棕色脂肪分布在颈、肩胛间、腋下、中心动脉、肾和肾上腺周围；⑤皮下脂肪（白色脂肪）中，饱和脂肪酸含量高（为成人3倍），由于其熔点高，低体温时易于凝固，出现皮肤硬肿。

（二）某些疾病　严重感染、缺氧、心力衰竭和休克等使能源物质消耗增加、热卡摄入不足，加之缺氧又使能源物质的氧化产能发生障碍，故产热能力不足，即使在正常散热的条件下，也可出现低体温和皮肤硬肿。严重的颅脑疾病也可抑制尚未成熟的体温调节中枢，其调节功能进一步降低，使散热大于产热，出现低体温，甚至皮肤硬肿。

（三）多器官损害　低体温及皮肤硬肿，可使局部血液循环淤滞，引起缺氧和代谢性酸中毒，导致皮肤毛细血管壁通透性增加，出现水肿。如低体温持续存在和/或硬肿面积扩大，缺氧和代谢性酸中毒进一步加重，可引起多器官功能损害（见本章第四节）。

【临床表现】　主要发生在寒冷季节或重症感染时。多于生后1周内发病，早产儿多见。低体温和皮肤硬肿是本病的主要表现。

（一）一般表现　反应低下，吮乳差或拒乳、哭声低弱或不哭，活动减少，也可出现呼吸暂停等。

（二）低体温（hypothermia）　新生儿低体温指体温 < 35℃。轻症为30～35℃；重症 < 30℃，可出现四肢甚或全身冰冷。低体温时常伴有心率减慢。

（三）皮肤硬肿　即皮肤紧贴皮下组织，不能移动，按之似橡皮样感，呈暗红色或青紫色。伴水肿者有指压凹陷。硬肿常呈对称性，其发生顺序依次为：下肢→臀部→面颊→上肢→全身。硬肿面积可按头颈部20%、双上肢18%、前胸及腹部14%、背部及腰骶部14%、臀部8%及双下肢26%计算。严重硬肿可妨碍关节活动，胸部受累可致呼吸困难。

（四）多器官功能损害　重症可出现休克、DIC和急性肾衰竭等。肺出血是较常见的并发症。

【辅助检查】　根据病情需要，检测血常规、动脉血气和血电解质、血糖、尿素氮、肌酐、DIC筛查试验。必要时可做ECG及X光胸片等。

【诊断】　在寒冷季节，环境温度低和保温不足，或患有可诱发本病的疾病；有体温降低，皮肤硬肿，即可诊断。临床依据体温及皮肤硬肿范围分为：轻度：体温≥35℃、皮肤硬肿范围 < 20%；中度：体温 < 35℃、皮肤硬肿范围为20%～50%；重度：体温 < 30℃、皮肤硬肿范围 > 50%，常伴有器官功能障碍。

【鉴别诊断】　应与新生儿水肿和新生儿皮下坏疽相鉴别。

（一）新生儿水肿　①局限性水肿：常发生于女婴会阴部，数日内可自愈；②早产儿水肿：下肢常见凹陷性水肿，有时延及手背、眼睑或头皮，大多数可自行消退；③新生儿Rh溶血病或先天性肾病：水肿较严重，并有其各自的临床特点。

（二）新生儿皮下坏疽　常由金黄色葡萄球菌感染所致。多见于寒冷季节。有难产或产钳分娩史。常发生于身体受压部位（枕、背、臀部等）或受损（如产钳）部位。表现为局部皮肤变硬、略肿、发红、边界不清楚并迅速蔓延，病变中央初期较硬以后软化，先呈暗红色以后变为黑色，重者可有出血和溃疡形成，亦可融合成大片坏疽。

【治疗】

（一）复温（rewarming） 目的是在体内产热不足的情况下，通过提高环境温度（减少失热或外加热），以恢复和保持正常体温。新生儿由于腋窝部皮下含有较多棕色脂肪，寒冷时氧化产热，使局部温度升高，此时腋温高于或等于肛温（核心温度）。正常状态下，棕色脂肪不产热，$T_{A-R} < 0$℃；重症新生儿冷伤，因棕色脂肪耗尽，故T_{A-R}也< 0℃；新生儿冷伤初期，棕色脂肪代偿产热增加，则$T_{A-R} \geqslant 0$℃。因此，腋温-肛温差（T_{A-R}）可作为判断棕色脂肪产热状态的指标。

1. 若肛温 > 30℃，可通过减少散热，使体温回升。将患儿置于已预热至中性温度的暖箱中，一般在6～12小时内可恢复正常体温。

2. 当肛温 < 30℃时，一般均应将患儿置于箱温比肛温高1～2℃的暖箱中进行外加温。每小时提高箱温0.5～1℃（箱温不超过34℃），在12～24小时内恢复正常体温。然后根据患儿体温调整暖箱温度。若无上述条件，也可采用温水浴、热水袋、火炕、电热毯或母亲将患儿抱在怀中等加热方法。

（二）热量和液体补充 供给充足的热量有助于复温和维持正常体温。热量供给从每日210kJ/kg（50kcal/kg）开始，逐渐增加至每日419～502kJ/kg（100～120kcal/kg）。喂养困难者可给予部分或完全静脉营养。液体量按0.24ml/kJ（1ml/kcal）计算，有明显心、肾功能损害者，在复温时因组织间隙液体进入循环，可造成左心功能不全和肺出血，故应严格控制输液速度及液体入量。

（三）控制感染 根据血培养和药敏结果应用抗生素。

（四）纠正器官功能紊乱 对心力衰竭、休克、凝血障碍、弥散性血管内凝血、肾衰竭和肺出血等，应给以相应治疗。

【预防】 ①做好围生期保健工作，宣传预防新生儿冷伤的知识；②避免早产、产伤和窒息等，及时治疗诱发冷伤的各种疾病；③尽早开始喂养，保证充足的热量供应；④注意保暖，产房温度不宜低于24℃，生后应立即擦干皮肤，用预热的被毯包裹。有条件者放置暖箱中数小时，待体温稳定后再放入婴儿床中，若室温低于24℃，应增加包被。小早产儿生后应一直在暖箱中保温，箱温为中性温度，待体重 > 1800g或室温下体温稳定时，可放置于婴儿床中；⑤在新生儿外科手术、新生儿转院及各种检查过程中应注意保暖。

第十三节　新生儿出血症

新生儿出血症（haemorrhagic disease of the newborn），又称新生儿维生素K缺乏性出血症（vitamin K deficiency bleeding of the newborn，VKDB），是由于维生素K缺乏使体内维生素K依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活性降低而导致的自限性出血性疾病。近年来，由于对新生儿出生时常规注射维生素K_1进行预防，此病发病率已明显减少。

【病因和发病机制】 Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等凝血因子主要在肝脏合成和贮存，这4种凝血因子必须在有维生素K的参与下才能使谷氨酸残基羧化为-羧基谷氨酸，具有更多的钙离子结合位点后方有凝血的生物活性。维生素K缺乏时，上述维生素K依赖因子不能羧化，只是无功能的蛋白质，因此不能参与凝血过程而致出血。维生素K缺乏的原因主要包括：①肝脏储存量低：由于胎盘对维生素K的通透性很低，母体维生素K很少进入胎儿体内，早产儿、小于胎龄儿的储存量更低；②合成少　维生素K可由肠道细菌合成。出生后延迟喂奶或长时间使用广谱抗生素可抑制肠道正常菌群的形成，从而减少维生素K的合成。母亲孕期应用某些药物（如双香豆素、苯妥英钠、利福平、异烟肼等）也可以抑制维生素K的合成；③摄入少　维生素K在绿叶蔬菜和植物油中含量较高。母乳中维生素K的含量仅1～4μg/L，明显低于牛乳，因此新生婴儿特别是母乳喂养儿从食物摄入的维生素K量很少；④吸收少　肝胆疾病、先天性胆道闭锁或慢性腹泻时，维生素K的吸收减少。

【临床表现】 根据发病时间分为3型：①早发型：生后24小时之内发病，与母亲产前服用抗惊厥或抗结核等干扰维生素K代谢的药物有关。出血症状严重，表现为头颅血肿，脐带残端渗血，

皮肤、消化道和颅内出血等；②经典型　生后第2～7天发病，早产儿可迟至生后2周发病。表现为皮肤、脐带残端、胃肠道出血、穿刺部位或手术创口渗血等，颅内出血较少见，出血量一般少到中等量；③晚发型　通常出生2～12周发病，多见于纯母乳喂养又未补充维生素K的婴儿，以及慢性腹泻、营养不良、长期接受广谱抗生素的患儿。一半以上的患儿表现为急性颅内出血，其次为胃肠道出血，预后不良。

【辅助检查】　凝血酶原时间（prothrombin time，PT）明显延长是本病的重要诊断指标，为对照的2倍以上即有诊断意义。活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）和凝血时间（clotting time，CT）均可延长。但血小板计数、出血时间、血块退缩试验和纤维蛋白原正常。有条件的单位可直接测定Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子的含量。活性Ⅱ因子与Ⅱ因子总量比值测定，小于1时提示有维生素K缺乏。用免疫学方法（PIVKA Ⅱ法，protein induced in vitamin K antagonism）直接测定无活性凝血酶原，阳性提示存在维生素K缺乏。

【诊断与鉴别诊断】　根据病史中有高危因素、临床表现、凝血酶原时间和部分凝血活酶时间均延长且血小板正常即可诊断。维生素K治疗后出血停止，PT缩短亦有助于本病诊断。须与以下疾病鉴别：

（一）新生儿咽下综合征　婴儿在分娩过程中咽下母血，在生后不久即呕血和便血。但本病无其他部位的出血倾向，凝血机制正常，经洗胃后不再呕血。Apt试验可鉴别呕吐物中的血是否来自母体。取1份呕吐物加5份蒸馏水，离心10分钟后取上清液4ml，加入1%氢氧化钠1ml，液体变为棕色为母血，粉红色为婴儿血。

（二）消化道出血　危重病新生儿在治疗过程中并发坏死性小肠结肠炎、消化道应激性溃疡等时可出现大量呕血和便血。这些患儿常有窒息、感染和使用皮质激素等病史，一般情况差，容易鉴别。

（三）其他出血性疾病　先天性血小板减少性紫癜、血管瘤-血小板减少性紫癜综合征（Kasabach-Merritt syndrome）均有血小板明显降低；血友病患儿以男性多见，且多有家族史，主要表现为手术或外伤后出血不止；DIC时，常伴有严重原发疾病，除PT和CT延长外，血小板和纤维蛋白原降低可予鉴别；临床疑为新生儿出血症，而维生素K治疗无效时，则应考虑先天性凝血因子缺乏可能，实验室检查可见相应的凝血因子缺乏。

【预防和治疗】

1. 预防　母孕期服用抑制维生素K合成的药物者，应在分娩前24小时给予维生素K_1 10mg肌注1次。新生儿出生后立即给予维生素K_1 1mg肌注一次，并在生后24小时重复给药一次。纯母乳喂养儿生后最初3个月应口服维生素K_1每周1次，每次1mg以预防晚发性维生素K缺乏。

2. 治疗　患儿必须保持安静，避免搬动。已发生出血的新生儿立即给予维生素K_1 1mg静脉注射。此时不宜肌注，因为容易导致注射部位的血肿。严重活动性出血者可输新鲜冰冻血浆10～20ml/kg，以提高血浆中有活性的凝血因子水平。出血部位应加压包扎，局部敷明胶海绵等止血药。

第十四节　新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing enterocolitis，NEC）是由围产期多种致病因素导致的以腹胀、呕吐、便血为主要症状的急性坏死性肠道疾病，主要发生于早产儿，但也可见于近足月儿和足月儿。其总体发生率约0.3～2.4/1000活产儿，在极低出生体重儿（＜1500g）的发生率为5%～10%。该病病情一般较严重，病死率可高达50%。

【病因和发病机制】

该疾病的发病机制十分复杂，并未完全明确，可能和下列因素有关：

1. 早产　肠道功能不成熟，胃酸分泌少，胃肠道动力差，消化酶活力低，消化道黏膜通透性高，消化吸收功能差，局部免疫反应低下。当喂养不当、感染和肠壁缺血时易导致肠黏膜损伤。

2. 肠黏膜缺氧缺血　缺氧时机体重新分配全身血液以保证心、脑等重要脏器的供应，此时肠系膜血管收缩使肠道血流减少至正常的35%～50%，从而发生缺氧缺血性损伤。围生期窒息、严重呼吸暂停、严重心肺疾病、休克、交换输血、红细胞增多症、母亲孕期滥用可卡因等都可能通过肠壁缺氧缺血导致肠黏膜损伤。

3. 肠道菌群异常　母乳喂养的健康足月新生儿肠道菌群以双歧杆菌等益生菌为主，而早产儿或患病新生儿由于开奶延迟、长时间暴露于广谱抗生素等原因，肠道内致病菌过度繁殖，微生物通过产生毒素或激活免疫细胞产生多种细胞因子而引起肠黏膜损伤。常见的细菌有大肠杆菌、梭状芽胞杆菌、绿脓杆菌、沙门氏菌、克雷白杆菌、产气荚膜杆菌、肠球菌等。病毒和真菌也可引起本病。

4. 肠道喂养　几乎所有NEC患儿都曾经接受胃肠道喂养。摄入渗透压过高（＞460mmol/L）的配方奶、奶量过多、增加过快等都和NEC的发生有关。

【病理】　肠道病变轻重悬殊，轻者范围仅数厘米，最常受累的是回肠末端和升结肠，重者可累及胃和整个肠道。肠腔充气，黏膜呈斑片状或大片坏死，肠壁有不同程度的积气、出血及坏死。严重时整个肠壁全层坏死并伴肠穿孔。

【临床表现】　本病多见于早产儿。大多在生后2周内发病，极低出生体重儿可迟至2个月，而足月儿可在1周内发病。初起表现为胃潴留增加、腹胀和呕吐等喂养不耐受的症状，以及呼吸窘迫、呼吸暂停、嗜睡、体温波动等全身症状。随后出现大便性状改变、血便。严重者最后发展为呼吸衰竭、休克、DIC甚至死亡。查体可见肠形、腹壁发红、肠鸣音减弱或消失。肠穿孔和腹膜炎是常见的并发症。

【辅助检查】　腹部X线平片对本病诊断有重要意义。主要表现为麻痹性肠梗阻、肠壁间隔增宽、肠壁积气、门静脉充气征、部分肠襻固定（表明该段肠管病变严重）、腹水和气腹。肠壁积气和门静脉充气征为本病的特征性表现，可与一般麻痹性肠梗阻相鉴别。实验室检查可发现白细胞增多或减少、血小板减少、代谢性酸中毒和低钠血症。

【治疗】

（一）一般处理　绝对禁食10～14天，重症更长。待临床情况好转，大便潜血转阴，X片异常征象消失后可逐渐恢复饮食。禁食期间须常规胃肠减压。

（二）抗感染　每例患儿都应送检血、粪便培养，以寻找可能的病原菌。经验性用药一般可选氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素或第3代头孢菌素，如为厌氧菌首选甲硝唑，肠球菌考虑选用万古霉素。疗程一般为14天，重症或更长。

（三）支持疗法　维持呼吸功能，必要时机械通气。维持水电解质平衡，每日供给液体量120～150ml/kg，根据胃肠道丢失再作增减。由于禁食时间较长，应该给予胃肠外营养，保证每日378～462kJ（90～110kcal/kg）的能量供给。注意必需氨基酸、必需脂肪酸和维生素的补充。有凝血机制障碍时可输新鲜冰冻血浆，严重血小板减少可输注血小板。出现休克时给予抗休克治疗。

（四）外科治疗　气腹或腹膜炎是外科治疗的指征。通过手术切除坏死肠段后再行肠吻合。

（五）随访　存活者应定期随访，手术病人有10%～20%由于切除肠段过多而并发短肠综合症，另有部分病人发生肠狭窄、吸收不良、慢性腹泻、电解质紊乱等远期并发症。

第十五节　新生儿低钙血症

新生儿低钙血症（neonatal hypocalcemia）指血清总钙＜1.75mmol/L（7mg/dl），血清游离钙＜1mmol/L（4mg/dl），是新生儿惊厥的常见原因之一。

【病因和发病机制】

胎盘能主动向胎儿转运钙，妊娠晚期母血甲状旁腺激素（PTH）水平高，分娩时脐血总钙和游离钙均高于母血水平，使新生儿甲状旁腺功能暂时受到抑制。出生后因母亲来源的钙供应停止，外

源性钙供应不足，而新生儿PTH水平较低，骨钙不能动员入血，导致低钙血症。

（一）早期低血钙　发生于生后72小时内，常见于早产儿，小样儿、糖尿病及妊娠高血压综合征母亲所生婴儿。有难产、窒息、感染及产伤史者也易发生低钙血症，可能是由于细胞破坏，其中的磷与血钙结合所致。

（二）晚期低血钙　指出生72小时后发生的低血钙，常发生于牛乳喂养的足月儿，主要是因为牛乳中磷含量高（900～1000mg/L，人乳150mg/L），钙/磷比不适宜（1.35∶1，人乳2.25∶1）导致钙吸收差，同时新生儿肾小球滤过率低，肾小管对磷再吸收能力强，导致血磷过高，血钙沉积于骨，发生低钙血症。

（三）其他　因碳酸氢钠等碱性药物可使血中游离钙变为结合钙，换血时血液抗凝剂枸橼酸钠可结合血中游离钙，故二者均可使血中游离钙降低。若低血钙持续时间长或反复出现，应注意有无下述疾病：

1. 母甲状旁腺功能亢进　多见于母亲甲状旁腺瘤。由于母血（PTH）水平持续增高，孕妇和胎儿高血钙，使胎儿甲状旁腺被严重抑制，从而生后发生顽固而持久的低钙血症，可伴发低镁血症，血磷一般高于2.6mmol/L（8.0mg /dl），应用钙剂可使抽搐缓解，疗程常需持续数周之久。

2. 暂时性先天性特发性甲状旁腺功能不全　是良性自限性疾病，母甲状旁腺功能正常，除用钙剂治疗外，还须用适量的维生素D治疗数月。

3. 先天性永久性甲状旁腺功能不全　系由于新生儿甲状旁腺先天缺如或发育不全所致，为X连锁隐性遗传。具有持久的甲状旁腺功能低下和高磷酸盐血症。如合并胸腺缺如、免疫缺陷、小颌畸形和主动脉弓异常则为DiGeorge综合征。

【临床表现】　症状多出现于生后5～10天。低钙血症使细胞膜兴奋性增加，主要表现为呼吸暂停、烦躁不安、肌肉抽动及震颤，惊跳及惊厥等，手足搐搦和喉痉挛在新生儿少见。抽搐发作时常伴有呼吸暂停和发绀；发作间期一般情况良好，但肌张力稍高，腱反射增强，踝阵挛可呈阳性。早产儿生后3天内易出现血钙降低，其降低程度一般与胎龄成反比，通常无明显症状体征，可能与其发育不完善、血浆蛋白低和酸中毒时血清游离钙相对较高等有关。

【辅助检查】　血清总钙＜1.75mmol/L（7mg/dl），血清游离钙＜0.9mmol/L（3.5mg/dl），血清磷常＞2.6mmol/L（8mg/dl），碱性磷酸酶多正常。必要时还应检测母亲血钙、磷和PTH水平。心电图QT间期延长（早产儿＞0.2秒，足月儿＞0.19秒）提示低钙血症。胸片上看不到胸腺影可能提示DiGeorge综合征。

【治疗】

1. 补充钙剂　伴有惊厥发作时应立即静脉缓慢推注（10～15分钟）10%葡萄糖酸钙溶液1～2ml/kg，必要时间隔10分钟再给药1次。若惊厥仍不能缓解，应加用镇静剂。注意静脉内快速推注钙剂可使血钙浓度迅速升高而抑制窦房结引起心动过缓，甚至心脏停搏，故静脉推注时应密切监测心率变化。同时应防止钙剂外溢至血管外造成严重的组织坏死和皮下钙化。惊厥停止后可口服补充元素钙50～60mg/（kg·d），病程长者可持续2～4周，以维持血钙在2～2.3mmol/L（8.0～9.0mg/dl）为宜。不伴惊厥但血清游离钙＜1mmol /L（4mg/dl）时应该静脉持续补充元素钙40～50 mg/（kg·d）（10%葡萄糖酸钙溶液含元素钙9mg/ml），以维持游离钙水平在1.2～1.5 mmol /L。

2. 补充镁剂　若使用钙剂后惊厥仍不能控制，应检查血镁。若血镁＜0.6mmol/L（1.4mg/dl），可肌肉注射25%硫酸镁每次0.4ml/kg。

3. 调整饮食　停喂含磷过高的牛乳，改用母乳或钙磷比例适当的配方乳。

4. 甲状旁腺功能不全者长期口服钙剂的同时还应给予维生素D_2 10000～25000IU/d或二氢速变固醇0.05～0.1mg/d或1，25（OH）$_2D_3$ 0.25～0.5μg/d。治疗过程中应定期监测血钙水平，调整维生素D的剂量。

第十六节　新生儿代谢紊乱

一、新生儿低血糖症

新生儿低血糖症（neonatal hypoglycemia）指全血葡萄糖水平低于2.2mmol/L（40mg/dl），是新生儿期最常见的代谢问题之一，多见于早产儿及小于胎龄儿。近30年来，新生儿低血糖的定义逐渐修正，目前推荐的正常血糖值较以往高；通过对新生儿低血糖与神经系统损伤关系的研究发现，当血糖 < 2.6mmol/L、尤其是反复低于此水平，可引起神经系统损害。

【病因及发病机制】 新生儿低血糖症的原因很多，可大致概括为以下4类：

1. 肝糖原贮存不足　因肝糖原贮存主要发生于妊娠后期并取决于宫内营养状况，因此，早产儿、小于胎龄儿和双胎中体重轻者肝糖原贮存少，出生后若延迟喂奶或摄入不足就容易发生低血糖。

2. 葡萄糖消耗增加　应激及严重疾病，如寒冷、创伤、窒息、呼吸窘迫、严重感染等，均可使代谢增加，葡萄糖的消耗增多，因而容易并发低血糖。并发红细胞增多症时，血液内过多的红细胞消耗大量葡萄糖，导致低血糖。

3. 胰岛素水平过高　①糖尿病母亲的婴儿因母体高血糖致胎儿胰岛细胞代偿性增生，生后胰岛素水平较高，容易发生低血糖；②突然停止高张葡萄糖液静脉输注，而胰岛素分泌仍处于亢进状态；③胰岛素分泌过多的疾病：胰岛细胞增生症、胰岛细胞腺瘤、Beckwith-Weidemann综合征等；④母亲孕期用氯磺丙脲、噻嗪类利尿剂、特布他林等药物可导致新生儿高胰岛素水平。

4. 遗传代谢性疾病　某些糖、脂肪酸、氨基酸代谢异常如半乳糖血症、糖原累积病、先天性果糖不耐受症、枫糖尿病等。

5. 内分泌疾病　先天性垂体功能低下、先天性肾上腺皮质增生症、胰高糖素缺乏、生长激素缺乏等。

此外尚有一些找不出明确原因者，称为特发性低血糖。

【临床表现】 多数患儿并无临床症状；即使出现症状也多是非特异性的。主要表现为：震颤、阵发性青紫、呼吸暂停或呼吸增快，哭声减弱或音调变高、肌张力低下、异常眼球转动、反应差及嗜睡、惊厥，也可出现面色苍白、多汗、体温不升、心动过速，哭闹等。一般症状出现于生后数小时至1周内，多见于生后24～72小时。糖尿病母亲的婴儿生后数小时即可出现症状。

【辅助检查】 高危儿生后1～2小时就应该常规筛查血糖。试纸法可用于筛查及监测，确诊需依据化学法，最好用葡萄糖氧化酶法测定血清葡萄糖含量。采血后应立即测定，以免因在室温中放置过久葡萄糖分解而导致血糖下降。

【处理】 对低血糖患儿应及时治疗，因发病越早、血糖越低，持续时间越长，越易造成中枢神经系统永久性损害。

1. 纠正低血糖　出现症状或不能耐受喂养的低血糖患儿应立即推入10%葡萄糖液2ml/kg，随即静脉持续输入10%葡萄糖液，速度为6～8mg/（kg·min），根据血糖调整输糖速度。如果静脉输糖仍不能维持正常血糖水平，可考虑加用氢化考的松10mg/（kg·d），分两次给药，一般在血糖稳定后逐渐减量，一周左右停用。无症状且没有喂养禁忌的低血糖患儿可尽早喂以母乳或配方奶，复查血糖仍低者，应开始静脉输糖。持续性低血糖者可加用胰高血糖素；高胰岛素血症患儿可用二氮嗪。

2. 持续的顽固性低血糖患儿还应检测胰岛素、生长激素、可的松、ACTH、TSH、胰高血糖素等激素水平以及血、尿氨基酸，尿有机酸，尿酮体等进一步明确病因。

3. 有遗传代谢性疾病或其他原因者应采取相应治疗。

二、新生儿高血糖

新生儿高血糖尚无统一的诊断标准，目前多将全血葡萄糖测定 > 7.0mmol/L（125mg/dl），或

血浆葡萄糖水平 > 8.4mmol/L（150mg/dl）定义为新生儿高血糖（neonatal hyperglycemia）。

【病因及发病机制】

1. 应激性高血糖　应激状态下，如窒息、缺氧、感染、创伤、休克等，血中儿茶酚胺、皮质醇、胰高血糖素水平明显升高，而新生儿本身胰岛β细胞对高血糖反应迟钝，以及出现胰岛素抵抗等多种因素，使患儿血糖升高。

2. 医源性高血糖　胎龄愈小、体重愈低，日龄愈小对糖的耐受性愈差；胰岛β细胞功能不完善，对输入葡萄糖后反应不敏感及胰岛素的活性差；因此，输注高浓度的葡萄糖时，易发生高血糖。

3. 药物的影响　氨茶碱可抑制磷酸二酯酶，使cAMP升高，促进糖原分解，升高血糖；麻醉诱导剂和镇静剂可抑制胰岛素的作用，导致血糖升高；糖皮质激素、咖啡因及苯妥英钠也可导致血糖升高。

4. 新生儿糖尿病　较罕见，有如下几种：①暂时性（持续3～4周）；②暂时性以后复发；③永久性糖尿病：约1/3患儿有家族史，多见于小于胎龄儿。

【临床表现】　轻者可无临床症状。血糖增高显著或持续时间长的患儿可出现高渗血症、高渗性利尿，表现为脱水、烦渴、多尿、体重下降、惊厥等，严重者甚至发生颅内出血。新生儿糖尿病可出现尿糖阳性、尿酮体阳性或阴性。

【治疗】　根据患儿的病情，暂时停用或减少葡萄糖的输入量，严格控制输糖速度，并监测血糖和尿糖；积极治疗原发病，纠正脱水和离子紊乱；高血糖难以控制者，可加用胰岛素，开始按每小时0.01U/kg，逐渐增至0.05～0.1U/kg静脉点滴，血糖正常后可停用。在应用胰岛素期间，应密切监测血糖变化，以防止低血糖的发生。

第十七节　新生儿产伤

产伤（birth injury）是分娩以及复苏过程中所发生的机械性损伤，其高危因素包括初产、产程延长或急产、胎位不正、巨大儿或胎头过大、胎儿畸形、母亲骨盆异常等。目前由于助产术的提高和对产前检查的重视，其发生率有所下降。

一、头颅血肿

【病因】　头颅血肿（cephalohematoma）是由于异常分娩、产钳或负压吸引助产时，因头颅受过度挤压、以致血管破裂，血液积聚于骨膜下引起血肿。

【临床表现】　常见于初产妇所生的新生儿，多见于顶部，偶见于枕、额部，以一侧多见，也可发生于双侧。生后数小时乃至数天头颅表面可见圆形肿胀，迅速增大，大小不一。血肿受到骨膜限制，不超越骨缝。血肿表面皮肤颜色可正常，负压吸引所致者呈紫红色，触诊时初期有胀满感，吸收过程中变软而有波动感，边缘清楚，由于血肿机化（钙质沉积而骨化）从边缘开始，故在基底部形成硬环，逐渐延至血肿中央部位，吸收需1～4个月。血肿较大者，因血肿内红细胞破坏过多，黄疸加重。头颅血肿与产瘤可同时存在，血肿常隐于水肿之下，待水肿消失后显出血肿。大约5%～20%的患儿合并颅骨骨折，若同时出现神经系统症状者应检查头颅CT。

【鉴别诊断】

1. 产瘤（caput succedaneum）　也称先锋头，见于头位产婴儿，是由于先露部位头皮血液及淋巴循环受压所致的软组织水肿。出生时出现边界不清的梭状局部肿胀，常越过骨缝，局部皮肤颜色可正常或稍红，按压时凹陷而无波动感，数天内自行吸收消失。

2. 帽状腱膜下出血　（subaponeurotic hemorrhage）　是头颅帽状腱膜与骨膜间疏松组织内出血，因无骨膜限制出血量较大，易于扩散，常越过骨缝，波动感明显，甚至出现低血容量性休克。

【治疗】　一般不需要治疗，大多数病儿可自行吸收而不留痕迹。注意局部皮肤清洁，不宜穿

刺抽出血液，以免引起继发感染。若化脓则须切开引流，同时给予抗生素治疗。

二、面神经损伤

【病因】 面神经损伤（facial nerve palsy）由胎儿面部受产钳或骨盆压迫（难产）所致，是新生儿最常见的周围神经损伤。

【临床表现】 常见为周周性面瘫，多数患儿为单侧轻瘫，面神经的下支最常受损。表现为患儿患侧鼻唇沟消失、眼裂不能完全闭合、前额也不出现皱纹，口角向健侧歪斜。

【治疗】 轻瘫者一般3周内自行痊愈，也可用针灸、理疗、维生素B_1、B_{12}，地巴唑等促进其恢复，对不能闭合的眼睛要注意保护，久治不愈者可留下后遗症。

三、臂丛神经损伤

【病因】 臂丛神经损伤（brachial plexus injury）是常见的产后瘫痪。见于肩部不易娩出而用力牵拉头部或者臀位产过度牵拉头部、上肢或躯干时造成臂丛神经受压迫或撕裂而引起上肢完全或部分的弛缓性瘫痪。

【临床表现】 可分为Duchenne-Erb麻痹和全臂丛神经损伤：

1. Duchenne-Erb麻痹 即上臂型，损伤限于C5，C6神经，是最常见的类型，大约占90%。肩部不能外展；上肢内收、内旋、下垂、不能外旋；前臂处于旋前的姿势，外伸不受影响，但不能后旋。肱二头肌反射消失，受累侧拥抱反射不能引出，握持反射存在。约5%的患儿伴有膈神经受损后的膈肌麻痹。

2. 全臂丛神经损伤 C5至T1所有神经根受累，较少见，约占10%。整条手臂瘫痪，包括握持在内的所有反射和感觉均消失，若第一胸椎神经根的交感神经纤维受损，可出现受损侧的眼睑下垂、瞳孔缩小（霍纳综合征）。有时需与肱骨头脱离和脱臼，肱骨骨折、锁骨骨折或脑性瘫痪等鉴别。

【治疗】 用夹板将上肢固定于外展、外旋，前臂肘关节屈曲的位置。7～10天后可以开始理疗和被动运动以防止肌肉萎缩。

【预后】 多数病儿预后良好，经3～6个月可完全恢复。但肌力弱，尤其是三角肌力弱持续较久。部分患儿可留下后遗症。

四、锁骨骨折

【病因】 锁骨骨折(fracture of clavicle)是最常见的产伤性骨折，多见于肩难产、臀位产及巨大儿，由于分娩过程中严重肩部受压及牵拉所致。

【临床表现】 分为不完全性（即青枝）骨折和完全性骨折。轻者常被忽略。患儿多表现为患侧上肢活动少，移动患侧上肢时哭闹，或因为疼痛出现患侧上肢假性瘫痪，常被误诊为臂丛神经损伤。数日后局部软组织肿胀，1～2周后检查锁骨中1/3交界处扪及肿块，触之有压痛。有骨折移位时，患侧肩部锁骨中部有突起或肿胀，触之可有摩擦感。患侧拥抱反射减弱或消失。X光片可确诊。

【治疗】 不完全性骨折一般不需治疗；完全性骨折则需腋下置一棉垫，并将患肢用绷带固定于胸壁，也有学者主张不需治疗，一般二周左右即可愈合。

第十八节 新生儿脐部病变

一、脐炎

【病因】 脐炎（omphalitis）主要是因出生断脐时或生后脐残端未予消毒处理，被细菌污染而引起的局部炎症。病原菌以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌为多见，其次为溶血性链球菌或混合感染。

【临床表现】　脐部发红、肿胀，脓性渗出物（需与脐尿管未闭流出的非脓性渗出液相区别），常带有臭味，严重者形成脐周腹壁的蜂窝组织炎或坏死性筋膜炎，也可沿着尚未闭合的脐血管向上蔓延，引起腹膜炎、肝静脉血栓、肝脏脓肿、脓毒血症等。

【鉴别诊断】　脐肉芽肿是因出生时断脐后脐部创面受感染或异常刺激，局部组织异常增生，形成肉芽组织。其表面有少许黏液或脓性分泌物。轻者可用酒精局部擦拭，重者用10%硝酸银溶液点灼。

【治疗】　局部用3%过氧化氢溶液及75%酒精洗涤，并涂以1%～2%甲紫，数日可愈。有脓肿形成者应切开排脓，并发腹膜炎或脓毒血症者，应根据药敏选用有效抗生素治疗。

【预防】　新生儿娩出断脐时必须无菌操作，生后每天用75%酒精对脐部消毒处理，并涂以脐带粉防止污染。

二、脐疝

脐疝（umbilical hernia）是一种先天性发育缺陷，为新生儿脐部常见病之一。发病率女婴比男婴约多2～3倍。

【病因】　胎儿期有脐血管（二根脐动脉与一根脐静脉）通过脐环，脐血管在生后数周逐渐闭塞萎缩，脐环亦随之闭合并成为腹壁薄弱点之一；新生儿两侧腹直肌及其前后鞘在脐部尚未闭合；因此，在各种使腹压增高因素如咳嗽、排便困难、过多啼哭等的作用下，肠管从尚未闭合的脐环（即疝孔）突出而形成脐疝。

【临床表现】　脐部突出，呈圆形或卵圆形，直径1～5cm不等，皮肤颜色正常；直立位、哭闹或咳嗽时，因腹压增高，腹腔内容物可突入疝囊内，疝囊皮肤紧张膨出，腹压越高则疝囊膨出越大。安静时以手加压后肠管易还纳回腹腔。脐疝婴儿一般并无痛苦，也无胃肠道功能紊乱症状，引起嵌顿或致肠梗阻者极罕见。

【治疗】　脐疝在1cm以下者，绝大多数到1岁左右随腹肌发育逐渐使疝孔闭合而自愈，若疝孔较大至2岁以上仍未闭合者，可考虑手术修补。

（杜立中）

第八章　染色体病和遗传性代谢病

遗传性疾病是由于遗传物质结构或功能改变所导致的疾病，简称遗传病（genetic disease）。尽管单一遗传病的发病率很低，但总体上，遗传病在儿科疾病中所占的比例非常高。特别是随着科学和社会的进步，急性感染性疾病和营养不良性疾病得到了较有效的控制，儿童的疾病谱发生了很大的改变，遗传病所占的地位越来越重要。根据统计，在儿科专科医院住院患者中，25% ~ 39%是因遗传原因导致发病，11%的儿童期死亡患者与遗传因素有关。遗传病种类繁多，涉及全身各个系统，分散在临床各专业，导致畸形、代谢异常，神经和肌肉功能障碍，病死率和残疾率均较高。本章重点介绍染色体病和遗传性代谢病。

DNA水平的基因突变所导致的遗传病临床表现已经日益清楚，并且可以通过DNA分析准确地诊断疾病和预测发病概率。在治疗方面，控制代谢产物蓄积，替代终末代谢产物，辅助因子治疗，基因转移治疗等技术发展，使部分遗传性疾病，特别是遗传性代谢病的治疗得到了很大的改进。然而由于多数遗传病目前缺乏有效治疗方法，存活患儿常伴有智力低下和体格残疾，疾病的预防极为重要。遗传病的种类和数量统计结果见表8-1，此外还有数百种染色体病。

表8-1　网站对遗传病的统计（2010年2月）

常染色体疾病	18637种
X伴性连锁疾病	1122种
Y连锁疾病	59种
线粒体病	63种
总计	19881种*

*其中致病基因序列明确的疾病有13039种

资料来源：人类孟德尔遗传遗传病在线（Online mendelian inheritance in man，OMIM）

第一节　概　　述

一、染色体与基因

遗传物质包括细胞中的染色体及其基因。人类细胞染色体数为23对（46条），其中22对男性和女性相同，称常染色体（autosome chromosome），另外1对染色体男女不同，是决定性别的，称性染色体（sex chromosome），男性为XY，女性为XX。正常男性的染色体核型为46，XY，正常女性的染色体核型为46，XX。正常人每一个配子（卵子或精子）含有22条常染色体和一条性染色体（X或Y），即22+X或22+Y的一个染色体组称为单倍体（haploid），人类体细胞染色体数目为双倍体（diploid），即2n=46。

基因是个体所有特征的遗传单位，人类基因组学发现大约有38000个基因。细胞的遗传信息几乎都储存在染色体的DNA分子长链上，DNA分子是由两条多核苷酸链依靠核苷酸碱基之间的氢键相连接而成的双螺旋结构。其中一条核苷酸链的腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）必定分别与另一条上的胸腺嘧啶（T）、胞嘧啶（C）连接，互补成对的A和T、G和C，即称为互补碱基对。在DNA长链上，每3个相邻的核苷酸碱基组成的特定顺序（密码子）代表一种氨基酸，即DNA分子贮存的遗传信息。

基因是遗传的基本功能单位，是DNA双螺旋链上的一段负载一定遗传信息，并在特定条件下表达，产生特定生理功能的DNA片段。基因是编码蛋白质肽链和RNA所必需的核苷酸顺序，人类

细胞中的全部基因称为基因组（genome），由30亿个碱基对构成了约38 000个基因。每个基因在染色体上都有自己特定的位置，称为基因位点（locus）。二倍体同一对染色体上同一位点的基因及其变异叫等位基因，等位基因中一个异常，一个正常，称为病态杂合子，两个异常者称为病态纯合子。如果致病基因位于常染色体上，杂合状态下发病的称为常染色体显性（AD）遗传病，杂合状态下不发病，纯合状态下才发病的称常染色体隐性（AR）遗传病。如果致病基因位于X染色体上，依传递方式不同，可分为X-连锁显性或隐性遗传病。

大部分的遗传物质都在细胞核内，线粒体含有自己特殊的遗传物质，包含了16000个碱基片段。所有的线粒体都由母系遗传（因为精子通常不携带线粒体到受精卵内），细胞内的线粒体主要反映了母系的遗传。线粒体为细胞的运动、收缩、生物合成、主动运输、信号传导等耗能的过程提供能源。线粒体作为细胞的供能装置，将细胞氧化还原产生的能量以高能磷酸键形式暂时储存起来，是糖、脂肪和蛋白质代谢的最终通路。线粒体基因组（mitochondrial genome，mtDNA）是独立于细胞核染色体外的基因组，具有自我复制，转录和编码功能。线粒体中所含的DNA为环状双链结构的DNA分子（mtDNA），编码多种与细胞氧化磷酸化有关的酶，是独立于细胞核染色体外的遗传物质，这些基因突变所导致的疾病称线粒体基因病。

人体基因除以上结构基因之外还存在有一定结构特征的其他序列。最为突出的是含有很多重复序列，例如卫星DNA，可作为基因组的一种多态性标记。另外，目前发现基因组的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）发布广泛，数量达数百万，在分子遗传学连锁分析、种群多样性研究、亲子鉴定以及功能研究等领域中具有重要意义。

二、基因突变及其影响

医学遗传学是研究人类遗传、变异的科学。遗传变异的基础是突变，或称DNA序列的改变。突变可以发生在人体的每个细胞。当突变发生在体细胞时，将有可能发生癌症。当突变发生在生殖细胞时，下一代可能会在遗传上有结构或者功能缺陷。很多的突变是良性的，有的突变可解释遗传性疾病的不同严重程度和后果。

对一些常见突变类型的认识，有助于我们更好的理解遗传性疾病的发病机制。细胞发生单基因点突变，可能会导致：①由于遗传序列的多态性，可能没有特异氨基酸的改变（沉默突变）；②编码特异的氨基酸转变为另外一种氨基酸（错义突变）；③特异的密码子停止了翻译，终止了肽链的延伸（无义突变）。

缺失和插入是基因突变的第二大类型。在这种突变中，DNA序列中删除或者插入了一个或者几个碱基对。假如碱基对缺失或插入的数目不是三的倍数，所有的下游密码子都被改变，称为框移。框移导致严重的蛋白质产物的改变。

缺失在长度上变化不等。有些长片段缺失可在染色体核型分析时发现，有些缺失可能在细胞水平上难以发现，却涉及数个基因，这些异常被称为是微缺失。有特殊的临床特征和表现，例如，DiGeorge综合征，Prader-Willi综合征等。

第三种突变类型是指DNA串联重复序列的改变，即动态突变（dynamic mutation）。有些基因含有很长的可识别的三联重复序列，串联重复的核苷酸序列随世代传递而拷贝数逐代累加，是导致人类遗传病的一种新的基因突变类型。其共同特征为：①重复序列可发生于基因的编码区或者非编码区；②突变序列的传递具有明显的双亲原始效应，如FMR-1基因的前突变只有经母亲才能发展为全突变而致病；③发病年龄与基因重复序列的拷贝数有一定的联系，并呈早发现象，在连续几代的遗传中，发病年龄提前而且病情严重程度增加。已发现的三核苷酸重复动态突变的疾病有脆性X综合征、脊髓延髓肌萎缩、Huntington舞蹈病、强直性肌营养不良、Friedreich共济失调症等。

突变常分为获得性功能突变和缺失性功能突变。缺失性功能突变常发生在常染色体隐形的疾病中，纯合子突变导致正常蛋白质产物不足，产生临床症状。获得性功能突变会使得蛋白质分子的一

个或多个正常功能增加，即导致过度表达，例如受体蛋白的激活性突变可导致功能过度增强或者功能亢进。

三、遗传病的分类

根据遗传物质的结构和功能改变的不同，可将遗传病分为五类：

1. 染色体病（chromosomal disorders） 指染色体数目异常，或者染色体结构异常，包括缺失、易位、倒位、环形染色体和等臂染色体等，造成许多基因物质的得失而引起疾病，已经明确的染色体畸变综合征有数百种。

2. 单基因遗传病（single gene diseases） 单基因病是指由单个基因突变所致的遗传病，每种单基因病均源自相关基因的突变，此类疾病目前报道已达数千余种，但每种疾病的发病率非常低。在一对基因中只要有一个致病基因存在就能表现性状称显性基因，一对基因需2个基因同时存在病变时才能表现性状称隐性基因。单基因遗传病按不同遗传模式分为以下5类遗传方式。

（1）常染色体显性遗传（autosomal dominant inheritance）：致病基因在常染色体上，亲代只要有一个显性致病基因传递给子代，子代就会表现性状。例如软骨发育不全，成骨不全。家系特点是患者为杂合子型，亲代中有1人患病；父母一方有病，子女有50%风险率；父母双方有病，子女有75%风险率；男女发病机会均等；父母的同胞或上代有病，父母无病，子女一般无病。但是，有时由于疾病外显率的不同，可表现为完全显性、不完全显性、延迟显性（杂合子Aa在生命早期显性基因并不表达，待一定年龄后才显达，如遗传性舞蹈病等）等。

（2）常染色体隐性遗传（autosomal recessive inheritance）：致病基因在常染色体上，为一对隐性基因。只带1个致病隐性基因的个体不发病，为致病基因携带者，只有致病纯合子才致病。多数遗传性代谢病为常染色体隐性遗传，如苯丙酮尿症、白化病等。家系特点：父母均为健康者，患者为纯合子，同胞中25%发病，25%正常，50%为携带者。近亲婚配发病率增高。

（3）X连锁隐性遗传（X-linked recessive inheritance）：定位于X染色体上的致病基因随X染色体而传递疾病。女性带有一个隐性致病基因，为表型正常的致病基因携带者。男性只有一条X染色体，即使是隐性基因，也会发病，如血友病、进行性肌营养不良等。家系特点是男性患者与正常女性婚配，男性都正常，女性都是携带者；女性携带者与正常男性婚配，男性50%是患者，女性50%为携带者。

（4）X连锁显性遗传（X-linked dominant inheritance）： X连锁显性遗传致病基因在X染色体上。家系特点是患者双亲之一是患者，男性患者后代中女性都是患者，男性都正常；女性患者所生子女，50%为患者。女性患者病情较轻，如抗D佝偻病。

（5）Y连锁遗传（Y-linked inheritance）：Y连锁遗传致病基因位于Y染色体上，只有男性出现症状，由父传子，例如性别决定基因（SRY基因）突变所致的性反转等。

3. 多基因遗传病（multifactorial diseases） 疾病由多对异常基因及环境因素共同作用。每对基因作用微小，但有积累效应，致使超出阈值而发病。这些微效基因的总和加上环境因素的影响，就决定了个体的疾病性状。例如2型糖尿病、高血压、神经管缺陷、兔唇等都属多基因遗传病。

4. 线粒体病（mitochondrial diseases） 人类细胞中有一部分DNA存在于细胞浆内，称为线粒体DNA，按母系遗传。基因突变为一组较为独特的遗传病，目前已发现60余种疾病与线粒体基因突变或线粒体结构异常有关，例如脂肪酸氧化障碍、呼吸链酶缺陷、特殊类型的糖尿病等。

5. 基因组印记（genomic imprinting） 基因根据来源亲代的不同而有不同的表达，控制某一表型的一对等位基因因亲源不同而呈差异性表达，即两条等位基因如皆来自父源或母源则有不同的表现形式。例如，Prader-Willi综合征和Angelman综合征都是15q11-13缺失，Prader-Willi综合征是父源性15q11-13缺失（母源单亲二体），Angelman综合征为母源性15q11-13缺失（父源单亲二体）。基因组印记还影响某些遗传病的表现度、外显率等。

四、遗传病的诊断和预防

遗传性疾病的诊断基于特殊的临床综合征和/或疾病特有的体征，或实验证据证实有与疾病有关的基因或基因产物的改变。遗传病的诊断是开展遗传咨询和防治的基础，遗传病的诊断要注意收集以下资料。

1. 病史

（1）对有先天畸形、生长发育障碍、智力发育落后、性发育异常或有遗传病家族史者应做全身检查，并且做详细的家系调查和家谱分析，了解其他成员健康情况，了解死产、流产和血缘关系。新生儿期出现黄疸不退、腹泻、持续呕吐、肝大、惊厥、低血糖、酸中毒、高氨血症、电解质异常以及尿中有持续臭味，应疑为遗传性代谢病，并做进一步检查。

（2）记录母亲妊娠史，如胎儿发育情况、母亲有无糖尿病、羊水过多或过少等。糖尿病母亲婴儿畸形发生率高。羊水过多时胎儿常伴有畸形。

（3）应详细询问母亲孕期用药史及病史，风疹及巨细胞病毒能造成胎儿器官畸形，但有病史不一定与畸形有因果关系。虽然回顾性流行病学调查认为一些药物与畸形有关，但真正能证实的致畸因素为数很少。

2. 体格检查　头面部注意头围，有无小头畸形，小下颌畸形，耳的大小，耳位高低，眼距，眼裂，鼻翼发育，有无唇裂、腭裂和高腭弓，毛发稀疏和颜色异常。注意上部量与下部量比例，指距，手指长度，乳头距离，注意脊柱、胸廓异常，注意关节活动是否正常，注意皮肤和毛发色素，手纹，外生殖器等。注意黄疸、肝脾肿大和神经系统症状。嗅到一些不正常的汗味或尿味等，提示某些遗传性代谢病的可能，主要见于氨基酸代谢病。

3. 实验室检查

（1）染色体核型分析：将一个处于有丝分裂中期的细胞中全部染色体按大小及形态特征，有秩序地配对排列，观察有无染色体数目或结构异常。染色体异常是导致智能低下及先天异常的重要因素。在自发性流产和死胎中，染色体异常非常常见。由于遗传物质的不平衡使染色体畸变，从而导致表型异常。染色体异常包括染色体数目异常和染色体结构异常。

（2）FISH（荧光原位杂交）技术：FISH是用特定的DNA作探针，来检测患者样本中的目的DNA序列。通过荧光显微镜，可以检测到标记的位点特异性或序列特异性的DNA探针，可得到目的DNA的序列。通过荧光显微镜对样品进行检测，可以明确荧光素标记的探针是否存在。得到的结果往往十分明确。但是FISH检查必须预先知道异常发生部位及有针对性地选择特异性探针，且只能对个别问题进行分析。

FISH技术已被应用于染色体上的微小缺失，这些微缺失综合征用传统的染色体分析方法不能识别，包括Prader-Willi综合征、Angelman综合征、Williams综合征等。目前发展的光谱核型分析（spectral karyotyping，SKY）和多色荧光原位杂交（multicolor FISH，M-FISH）能够检测染色体平衡易位。一次杂交即能检测多个基因靶位，呈现多种色彩，能够分辨复杂的染色体重排，染色体微小易位和标记的染色体。

（3）DNA分析：基因诊断是在DNA水平上对受检者的某一特定致病基因进行分析和检测，从而达到对疾病进行特异性分子诊断。DNA一般来源于白细胞和其他的组织，包括羊水细胞和绒毛膜绒毛细胞（产前诊断），口腔黏膜细胞（咽拭子）和成纤维细胞（皮肤活检），从这些组织中能够得到足够的DNA。DNA扩增技术，如聚合酶链反应（PCR），能够从一个或很少量的细胞中扩增DNA，然后进行DNA直接测序分析。

（4）生化学测定：测定血、尿、红细胞、白细胞、皮肤成纤维细胞中酶和蛋白质或中间代谢产物，近年在国内开展的遗传性代谢病串联质谱检测技术（MS/MS）、气相色谱-质谱技术（GC/MS）已逐步成为遗传性代谢病诊断的常规检测工具，特别是串联质谱技术可诊断多种氨基酸代谢

病、有机酸代谢病、脂肪酸和肉碱代谢异常等疾病，在临床检验中发挥着重要作用。

4. 遗传咨询　遗传咨询是由咨询医师和咨询者即遗传病患者本人或其家属，就某种遗传病在一个家庭中的发生、再发风险和防治上所面临的问题进行一系列的交谈和讨论，是家庭预防遗传病患儿出生的最有效方法，咨询医师需协助先证者明确遗传病的诊断和分类。主要咨询对象应包括：①已确诊或怀疑为遗传病的患者及其亲属；②连续发生不明原因疾病的家庭成员；③疑与遗传有关的先天畸形、原发性低智者；④易位染色体或致病基因携带者；⑤不明原因的反复流产、死胎、死产及不孕（育）夫妇；⑥性发育异常者；⑦孕早期接触放射线、化学毒物、致畸药物或病原生物感染者；⑧有遗传病家族史并拟结婚或生育者。

值得注意的是先天性疾病和家族性疾病不完全等同于遗传性疾病。所谓先天性疾病（congenital disease）常指个体生来即有异常表型，可为遗传病，但并非都是遗传病，如先天性梅毒、先天性肝炎等，均是由孕母在妊娠期间受到病原生物体感染所致。同样，遗传病亦并非多表现为先天性，某些遗传病出生时无异常表型，要至特定的年龄才发病，如亨廷顿舞蹈病、脊髓性小脑共济失调等。在临床上，严格区分由遗传因素与非遗传因素所造成的先天畸形（congenital malformation）或出生缺陷（birth defects）是有一定的困难，但确是十分重要和必需的，这将有助于控制和减少遗传病和出生缺陷患儿的出生，有助于提高人口素质，尤其是出生人口素质。

5. 预防　遗传病是一类严重危害人类身心健康的难治疾患，不仅为家庭及社会带来沉重负担，而且危及子孙后代，直接影响人口素质的提高。由于多数遗传病的治疗仍颇为艰难或昂贵，难以普遍实施。因此为减少遗传病的发生，广泛开展预防工作就显得格外重要。目前防治的重点主要贯彻预防为主的方针，做好三级预防，防止和减少有遗传病的患儿出生，避免有遗传病患儿出生后发病。

（1）一级预防：防止遗传病的发生。近亲结婚所生子女患智力低下的比例比非近亲婚配的要高150倍，畸形率也要高3倍多，国家法律禁止直系血缘和三代以内的旁系血缘结婚。凡本人或家族成员有遗传病或先天畸形史、多次在家族中出现或生育过智力低下儿或反复自然流产者，应进行遗传咨询，找出病因，明确诊断。在人群或者高危家庭中及时检出携带者，并在检出后积极进行婚育指导，对预防和减轻遗传病患儿的出生具有现实意义。

致病基因携带者一般是指具有隐性致病基因（杂合子）或平衡易位染色体，且能传递给后代的外表正常个体。携带者检出的现实意义在于：①在群体中每种隐性遗传病的发病率虽然很低，但致病基因携带者却相当多，例如苯丙酮尿症的发病率为1∶11000，但人群中的致病基因携带者达1∶50～1∶60；②双亲之一为染色体平衡易位，其后代异常胚胎的几率较高；③对显性遗传病携带者的检出则有助于预先控制该病发作的诱因。故检出携带者，并在检出后积极进行婚育指导或产前诊断，对预防和减轻遗传病患儿的出生具有现实意义。

（2）二级预防：在遗传咨询的基础上，有目的地进行产前诊断，即通过直接或间接地对孕期胚胎或胎儿进行生长和生物标记物的检测，确定诊断，减少遗传病患儿出生。根据特定的遗传性疾病或者先天缺陷，可用不同的产前诊断方法进行诊断。例如通过观察胎儿表型的形态特征（超声、胎儿镜检查）、染色体检查（细胞遗传学技术）及基因分析或其表达产物测定（酶和生化测定）来诊断的。所用标本的采集可由羊膜腔穿刺术、绒毛膜绒毛吸取术、脐带穿刺术和从母血中分离胎儿细胞等方法来完成。

（3）三级预防：遗传病出生后的治疗。新生儿疑有遗传病，出生后即尽可能利用血生化检查或染色体分析，作出早期诊断。新生儿疾病筛查是提高人口素质的重要措施之一，通过快速、敏感的检验方法，对一些先天性和遗传性疾病进行群体筛检，从而使患儿在临床上尚未出现疾病表现，而其体内生化、代谢或者功能已有变化时就作出早期诊断，并且结合有效治疗，避免患儿重要脏器出现不可逆性的损害，保障儿童正常的体格发育和智能发育。目前新生儿疾病筛查正在全国逐步推广，各地主要筛查先天性甲状腺功能减低症和苯丙酮尿症两种导致智能发育障碍的疾病，苯丙酮尿症发病率约为1∶11000，先天性甲状腺功能减低症发病率约为1∶3000，有的地区开展了葡萄糖-6-磷

酸脱氢酶缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症筛查，个别城市已经开展了串联质谱新技术的遗传性代谢病筛查，大大扩大了筛查的疾病谱。新生儿疾病筛查可在患儿出生2～4周内确诊疾病，通过积极治疗，大大降低了遗传性代谢病的危害性。

第二节　染色体病

染色体病是由于各种原因引起的染色体的数目或/和结构异常的疾病，又称之为染色体畸变综合征（chromosomal aberration syndrome），分为常染色体病和性染色体病两大类。在新生儿中的总发生率约为0.6%，其中性染色体异常占0.22%，常染色体异常占0.40%。由于染色体畸变往往发生在亲代生殖细胞形成过程中，因而父母染色体大多正常，个体畸变的染色体也可在产前染色体检查中加以确诊。

由于染色体病的遗传物质改变较多，通常累及数个甚至上百个基因。因此，染色体疾病大多影响多器官、多系统、表现复杂的临床综合征。将一个细胞的全部染色体按标准配对排列进行分析诊断，即是核型分析。

染色体畸变包括染色体数目异常和结构异常两大类：

1. 染色体数目异常　是由于染色体在减数分裂或有丝分裂时不分离，而使46条染色体固有数目增加或减少。如果是整个染色体组增减，产生整倍体变异，含有3个或3个以上染色体组的细胞称多倍体（polyploid），按多倍体的染色体组数，可称为三倍体（69，XXX、69，XXY）和四倍体（92，XXXX、92，XXYY）。多倍体多在胚胎期死亡而流产，临床上罕见。如果是个别染色体的增减，产生非整倍体变异，称非整倍体（aneuploid）。临床上常见的是在二倍体基础上，少数染色体的增加形成超二倍体（hyperdiploid），或减少形成亚二倍体（hypodiploid）。亚二倍体中比二倍体染色体数（2n）少一条染色体，称染色体为单体（monosomy），由于基因组的严重失衡，机体难以存活。染色体单体生存的唯一例证是Turner综合征，核型为45，X。超二倍体中比二倍体染色体数增加一条染色体形成，称染色体为三体（trisomy），21-三体综合征是最常见的染色体数目畸变的类型。

如果同一个体的细胞存在两种不同的染色体核型，即体内存在两种或两种以上的细胞系，称为嵌合体（mosaic）。嵌合体中各种细胞系的类型及比例取决于发生染色体不分离时期的早晚，发生得越晚，体内正常二倍体细胞所占比例越大，临床症状较轻。

2. 染色体结构异常　是由于各种原因造成染色体断裂所引起，断裂后断端富有黏着性，能与其他断端再结合，发生结构重排而导致缺失、倒位、易位、等臂、环形染色体等改变。无论是哪一种结构异常，均可使携载的基因在数量上或排列顺序上发生改变而导致疾病。断裂的片段形成易位后，基因没有缺失或增加的称平衡易位（balanced translocation），临床无症状，但这种平衡易位染色体携带者的子代易患染色体病。

染色体畸变原因：能导致染色体畸变的原因见表8-2。

表8-2　能导致染色体畸变的原因

染色体畸变原因	描　述
1. 物理因素	放射线能诱发染色体畸变，畸变率随射线剂量的增高而增高，孕母接触放射线后，其子代发生染色体畸变的危险性增高
2. 化学因素	许多化学药物（如抗代谢药物、抗癫痫药物等）和农药、毒物（如苯、甲苯、砷等）可致染色体畸变增加
3. 生物因素	一些病毒例如风疹病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒的感染可引起胎儿染色体断裂
4. 孕妇年龄	孕妇年龄大是引起21-三体综合征和其他三体型的主要原因之一，可能与生殖细胞的老化有关
5. 遗传因素	染色体异常的父母可能传给下一代，最明显的例子是一些平衡易位的携带者

染色体病临床特征：

1. 常染色体病　即常染色体数目异常或结构异常所产生的综合征，其共同的特征为：①生长发育迟缓；②智能发育落后；③多发性先天畸形：内脏畸形、骨骼、特殊面容、皮肤纹理改变。最常见的是21-三体综合征，其次是18-三体综合征、13-三体综合征及5P-综合征等。

2. 性染色体病　即性染色体X或Y数目异常或结构的畸变。一般没有常染色体病严重，常伴有性征发育障碍或异常，最常见的是Turner综合征、Klinefelter综合征，其次尚有XYY、多X等综合征。

染色体核型分析指征：在临床上，若患者出现以下情况则需考虑进行染色体核型分析检查：①怀疑患有染色体病者；②有多种先天性畸形；③有明显生长发育障碍或智能发育障碍；④性发育异常或不全；⑤孕母年龄过大、不孕或多次自然流产史；⑥有染色体畸变家族史。

一、21-三体综合征

21-三体综合征又称Down综合征，亦称先天愚型，是人类最早被确定的染色体病，在活产婴儿中发生率约为1∶600～1∶1000，它是人类最早发现、最为常见的染色体畸变，占小儿染色体病的70%～80%。本病发病率随孕妇年龄增高而增加。临床主要特征为智能障碍、特殊面容和体格发育落后，并可伴有多发畸形。

【发病机制】　细胞遗传学特征是第21号染色体呈三体征（trisomy 21），其发生主要是由于亲代之一的生殖细胞在减数分裂形成配子时，或受精卵在有丝分裂时，21号染色体发生不分离。由于单体型患儿多不能存活，故一般只能出生三体型后代。胚胎体细胞内存在一条额外的21号染色体。发病机制多数与孕妇高龄导致卵细胞老化有关；父源之因者占5%。仅有极少数为家族遗传（父母之一是DS患者），其生殖细胞在减数分裂时形成次级不分离。由于本病男性患者不能生育，故不存在遗传子代的问题。



图8-1　21-三体综合征患儿的颅面部畸形

【临床表现】　本病主要特征为智能落后、特殊面容和生长发育迟缓，并可伴有多种畸形。临床表现的严重程度随正常细胞核型所占百分比而定。

1. 特殊面容　出生时即有明显的特殊面容（图8-1），表情呆滞。眼裂小，眼距宽，双眼外眦上斜，可有内眦赘皮，鼻梁低平，外耳小，硬腭窄小，常张口伸舌，流涎多，头小而圆，前囟大且关闭延迟，颈短而宽，常呈现嗜睡和喂养困难。

2. 智能落后　这是本病最突出、最严重的临床表现。绝大部分患儿都有不同程度的智能发育障碍，随年龄的增长日益明显。嵌合体型患儿若正常细胞比例较大则智能障碍较轻。其行为动作倾向于定型化，抽象思维能力受损最大。

3. 生长发育迟缓　患儿出生的身长和体重均较正常儿低，生后体格发育、动作发育均迟缓，身材矮小，骨龄落后于实际年龄，出牙迟且顺序异常；四肢短，韧带松弛，关节可过度弯曲；肌张力低下，腹膨隆，可伴有脐疝；手指粗短，小指尤短，中间指骨短宽，且向内弯曲。

4. 伴发畸形　部分男孩可有隐睾，成年后大多无生育能力。女孩无月经，仅少数可有生育能力。约50%患儿伴有先天性心脏病，其次是消化道畸形。先天性甲状腺功能减低症和急性淋巴细胞性白血病的发生率明显高于正常人群，免疫功能低下，易患感染性疾病。如存活至成人期，则常在30岁以后即出现老年性痴呆症状。

5. 皮纹特点　手掌出现猿线（俗称通关手）、轴三角的atd角度一般大于45度，第4、5指桡箕增多。

【实验室检查】

（一）细胞遗传学检查　根据核型分析可分为三型。

1. 标准型　约占患儿总数95%左右，该型患者几乎都为新发病例，与父母核型无关。患儿体细胞染色体为47条，有一个额外的21号染色体，核型特征为47，XX，+21或47，XY，+21。见图8-2。

2. 易位型（translocation）约占2.5%～5%，染色体总数为46条，其中一条是额外的21号染色体的长臂与一条近端着丝粒染色体长臂形成的易位染色体，即发生于近着丝粒染色体的相互易位，称罗伯逊易位（Robertsonian translocation），亦称着丝粒融合。以14号染色体为主，少数为15号或13号染色体，最常见核型为46，XY（或XX），-14，+t（14q21q）。

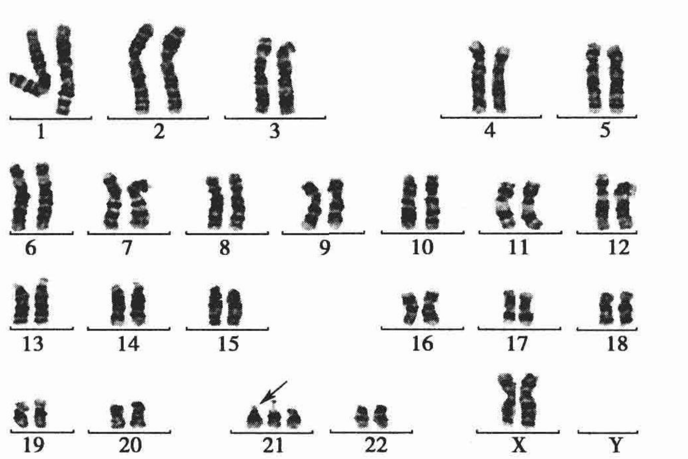


图8-2　21-三体综合征患儿的染色体核型（47，XX，+21）

3. 嵌合体型（mosaic）此型约占2%～4%，患者体内具有两种以上细胞系，由于受精卵在早期分裂过程中发生了21号染色体不分离，患儿体内存在两种细胞系，一种为正常细胞，一种为21-三体细胞，形成嵌合体，90%其核型为46，XY（或XX）/47，XY（或XX），+21。此型患儿临床表现的严重程度与正常细胞所占百分比有关。

（二）荧光原位杂交　以21号染色体的相应部位序列作探针，与外周血中的淋巴细胞或羊水细胞进行杂交，可快速、准确进行诊断。在本病患者的细胞中呈现3个21号染色体的荧光信号。若选择DS关键决定区域的特异序列作探针进行FISH杂交分析，可以对第21号常染色体的异常部位进行精确定位，从而提高检测第21号染色体数目和结构异常的精确性。

【诊断与鉴别诊断】　典型病例根据特殊面容、智能与生长发育落后、皮纹特点等不难作出临床诊断，但应作染色体核型分析以确诊。新生儿或症状不典型者更需进行核型分析确诊。

本病应与先天性甲状腺功能减低症鉴别，后者有颜面黏液性水肿、头发干燥、皮肤粗糙、喂养困难、便秘腹胀等症状，可测血清TSH、FT4和染色体核型分析进行鉴别。

【遗传咨询】　孕母年龄愈大，风险率愈高，> 35岁者发病率明显上升。少数有生育能力的女性患者，其子代发病概率为50%。在易位型中，再发风险为4～10%，但若母亲为21q22q平衡易位携带者，子代发病风险率为100%。对高危孕妇做相应产前诊断，以预防本病患儿出生。预防措施应包括：①保护环境，避免接触致畸、诱变物质。②婚前检查和生育指导。③遗传咨询。④产前诊断等。

【产前诊断和产前筛查】　对高危孕妇可常规做羊水细胞或绒毛膜细胞染色体检查，进行产前诊断。

目前在孕妇中进行孕早期或者孕中期21-三体综合征产前筛查，采用测定孕妇血清β绒毛膜促性腺激素（β HCG）、甲胎蛋白（AFP）、游离雌三醇（FE3），根据孕妇检测此三项值的结果，并结合孕妇年龄，计算出本病的危险度，以决定是否进行产前诊断。羊水细胞染色体核型分析是本病产前诊断的确诊方法，其常见核型与外周血细胞染色体核型相同。采用这一方法可以检出大约50%～75%的21-三体综合征胎儿。此外，通过B超测量胎儿颈项皮肤厚度也是诊断21-三体综合征的重要指标。

【治疗】　目前尚无有效治疗方法。要采用综合措施，包括医疗和社会服务，对患者进行长期耐心的教育。要训练弱智儿体能训练，促进智能发育，掌握一定的工作技能。对患儿宜注意预防感染，如伴有先天性心脏病、胃肠道或其他畸形，可考虑手术矫治。

二、先天性卵巢发育不全综合征

本病由Turner于1938年首先报道，故称为Turner综合征（TS）。1959年证实该病因为性染色体X呈单体性所致。Turner综合征的表型是女性，在活产女婴中约占0.03‰～0.4‰，其发生率低是因为X单体的胚胎不易存活，99%的病例发生流产。该病也是人类唯一能生存的单体综合征。TS的主要临床特征是身材明显矮小、特殊体型、性发育呈幼稚型及/或原发性闭经。

【发病机制】 TS的发生是由于亲代生殖细胞在减数分裂过程中或早期合子分裂期中性染色体不分裂、合子卵裂中姐妹染色单体不分离或染色体在有丝分裂中部分缺失（嵌合体）所致。故临床可见多种染色体核型：单体型、嵌合型及结构变异型，其中以X染色体单体型最为常见（可占95%）。结构变异型包括等长臂染色体、短（长）臂缺失及少数病例存在Y染色体（物质）或小标记染色体。患者可存在Y染色体/常染色体易位而致部分常染色体丢失，可见精神发育迟缓和（或）多种先天异常。

目前有关TS表型特征的相关分子遗传学研究显示，身材矮小相关基因（SHOX）和FOXC2基因分别与Turner骨骼异常及淋巴管膨胀及淋巴水肿有关。SHOX基因定位于Xp22的伪长染色体区1（pseudoautosomal region 1， PAR1），包含7个外显子，分别编码292和225个氨基酸残基组成的两种转录蛋白（SHOXa和SHOXb），目前推测SHOX基因缺陷所致相关蛋白单倍剂量表达不足是与TS患者矮身材及骨骼畸形有关，但对TS的其他表型无重要作用。FOXC2基因定位于16号染色体长臂（16q），仅1个外显子，mRNA1.5kb，相关转录蛋白涉足胎儿相关发育旁路途径。该基因缺陷可致患者淋巴管发育不全，淋巴阻塞和继发性淋巴水肿。

【临床表现】 TS患者呈女性表型,临床表现多样。典型的TS综合征患者在出生时即呈现身高、体重落后，在新生儿时期可见颈后皮肤过度折叠以及手、足背发生水肿等特殊症状。患者多因身材矮小、青春期无性征发育，原发性闭经等而就诊。

1. 生长障碍 患儿最常见的就诊原因之一是生长缓慢，主要表现为：①胎内期生长迟缓，出生体重多小于－1SD；②出生后至3岁的患儿生长速率可在正常范围；③3岁后身高增长缓慢，生长速率明显下降，大多低于－3SD；④青春期无生长加速；⑤成年身高常不超过150cm（常见135～140cm）。

2. 性腺发育不良及第二性征不发育 无初潮，原发性闭经，外生殖器发育不良，外阴可保持幼女状态，阴道黏膜薄、无分泌物，不能触及子宫，阴毛和腋毛稀少，甚至缺如，乳房不发育，乳头间距较宽。

3. 其他多发畸形 可归纳为三大类: ①骨骼畸形: 包括短掌骨、肘外翻（cubitus valgus）、短颈、高腭弓和腭裂；②软组织畸形：多见新生儿时手、足和背部明显淋巴水肿，颈侧皮肤松弛或颈蹼，颈后发际较低，盾状胸，皮肤有较多黑色素痣；③内脏畸形：包括肾脏畸形（肾旋转、马蹄肾、异位肾、肾积水等，约占30%患者）、心脏畸形（二尖瓣和主动脉瓣缩窄等，约占30%患者）、高血压、自身免疫性甲状腺炎和听觉损害等。

【实验室检查】

1. 染色体核型分析 临床确诊TS的关键检测手段，用外周血淋巴细胞培养技术进行核型分析，先天性卵巢发育不全综合征的异常核型有以下类型：

（1）单体型：45，X是最多见的一种，约占60%。这种核型的个体绝大部分在妊娠早期自然流产，其余存活的个体具有典型的临床症状。

（2）嵌合型： 核型为45，X/46，XX，约占该病的25%。细胞类型以46，XX为主的个体临床症状较轻，约20%的患者可有月经来潮，部分有生育能力。若患者以45，X细胞为主，其表型与单体型相似。

（3）X染色体结构异常: 46，Xdel（Xq）或者46，Xdel（Xp），即1条X染色体长臂或短臂缺失，

同时伴有X染色体易位；46，Xi（Xq），即一条X染色体的短臂缺失而形成了等长臂X染色体。

2. 内分泌激素检查　垂体促性腺激素黄体生成激素（LH）、卵泡刺激素（FSH）明显升高，E2降低，提示卵巢功能衰竭。部分患者血清生长激素（GH）激发峰值常可小于10ng/ml、血清胰岛素样生长因子1（IGF-1）分泌低下。

3. B超检查　显示子宫、卵巢发育不良，严重者呈纤维条索状。

【治疗】　本病治疗以改善其成人期最终身高、促进性征发育、辅助生殖技术、社会心理治疗及相关疾病防治。

1. 矮身材治疗：治疗目的在于提高患者生长速率，改善成年身高。重组人生长激素对TS患儿身高改善有一定作用，明确诊断后每晚临睡前皮下注射0.15U/kg。影响GH疗效的因素包括开始治疗年龄及骨龄、GH用药剂量及疗程、遗传靶身高、雌激素替代治疗的时间等。

2. 雌性激素替代治疗　在青春期可用雌激素进行替代疗法，一般从12～14岁开始，先用小剂量倍美力（Premarine）治疗6个月至12个月，逐步增加到成年人替代治疗剂量，以促使乳房及外阴发育。2年后可进行周期性的雌激素-孕激素疗法（人工周期治疗），有助于患者的第二性征发育及提高生活质量。由于性激素具有促进骨骺愈合，限制骨骼生长，故在青春期前忌用，12岁后方可考虑使用。诱导患者性发育须遵循个体化原则。极少数嵌合型患者可能有生育能力，但其流产或者死胎率极高，30%后代患有染色体畸变。

三、先天性睾丸发育不全综合征

先天性睾丸发育不全综合征又称Klinefelter综合征（KS），是一种发病率较高的性染色体疾病，发病率仅次于Turner综合征。因性染色体异常导致睾丸发育不全、身材瘦长，性格体态趋于女性化，是男性不育的常见原因之一。

【发病机制】　本病的发生机制可能与患者双亲中有一个亲代在生殖细胞形成过程中发生了染色体不分离，即①减数分裂中的卵子形成前性染色体不分离，造成含有2X的卵子与一个Y的精子结合起来；②在形成精子时XY不分离，而卵子的X染色体分离，造成含有XY的精子与一个X的卵子结合，形成异常受精卵。KS患者不论其核型中有多少条X染色体，只要有一条Y染色体临床即呈现男性表型，这是由于位于Y染色体短臂上的Y染色体性别决定区（SRY）基因所决定的。

【临床表现】　患儿外表呈男性，具有男性外生殖器。体格较瘦长，身材较高，指间距大于身高。男性乳房发育（gynecomastia）约占40%。青春期发育常延缓，由于无精子，一般不能生育（偶有例外）。体检发现男性第二性征不明显，无胡须，无喉结，腋毛、阴毛及脂肪分布呈女性型，稀少或无，胡须稀疏，皮肤白皙。阴茎短小，睾丸极小而较硬，或为隐睾，睾丸活检可见曲精细管玻璃样变和纤维化。

患者可有性格孤僻、腼腆、胆小，缺乏男孩性格。在标准47，XXY核型中，约有25%显示中等度智能发育落后，表现为语言和学习障碍。

【实验室检查】

1. 染色体核型分析　染色体核型分析是临床确诊本病的主要依据。常用外周血有核细胞作染色体检查，该病性染色体标准型为三体型47，XXY，也可有性染色体四体型或者五体型，例如48，XXXY；48，XXYY；49，XXXXY；49，XXXYY，不同类型的嵌合体也较常见。

2. 生化检验　患者血清睾酮降低，垂体促性腺激素黄体生成激素（LH）、卵泡刺激素（FSH）升高。

3. 其他检验　B超可显示条索状睾丸。患者精液中一般无精子生成，病理检查见曲细精管玻璃样变，其睾丸间质细胞（Leydig细胞）虽有增生，但内分泌活力不足。

【治疗】　本病需尽早确诊，自幼开始强化教育和训练，促进智能发育及正常性格形成。患者自11～12岁开始，应进行雄激素疗法。一般可采用长效睾酮制剂，如庚酸睾酮治疗，开始每次肌注50mg，每3周1次，每隔6～9个月增加剂量50mg，直至达到成人剂量（每3周200mg）。但雄激素只能促进男性化及恢复性功能，而不能恢复成年后的生育能力。

第三节 遗传性代谢病

遗传性代谢病（inborn errors of metabolism，IEM）是指遗传性生化代谢缺陷的总称。遗传性代谢病由于基因突变，使蛋白质分子在结构和功能上发生改变，导致酶、受体、载体等的缺陷，使机体的生化反应和代谢出现异常，反应底物或者中间代谢产物在体内大量蓄积，引起一系列临床表现。大多数基因突变在临床上具有高度异质性，而且不同的突变造成的疾病，在程度上也大不一样，从轻度到致命，发病也有早有晚。较多先天性代谢缺陷在新生儿期或婴儿期就可有临床表现，但也有在成年期发病者。遗传性代谢病种类繁多，目前已达数千种，常见有400～500种，单一病种患病率较低，但是总体发病率较高、危害严重，是临床的疑难杂症。

遗传性代谢病可根据先天性缺陷所累及的生化物质进行分类，见表8-3。多数属常染色体隐性遗传，少数为X连锁遗传、常染色体显性遗传或线粒体遗传。

表8-3 遗传性代谢病的分类及疾病

分类	疾病
氨基酸代谢病	苯丙酮尿症、枫糖尿病、瓜氨酸血症、同型半胱氨酸血症、高甲硫氨酸血症、白化病、尿黑酸尿症、酪氨酸血症、非酮性高甘氨酸血症等
碳水化合物代谢病	糖原累积病、半乳糖血症、葡萄糖6磷酸脱氢酶缺乏症、果糖不耐受症、磷酸烯醇丙酮酸羧化酶缺陷等
脂肪酸氧化障碍	肉碱棕榈酰转移酶缺乏症、短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、三功能蛋白缺乏症等
尿素循环障碍及高氨血症	氨甲酰磷酸合成酶缺陷、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷、瓜氨酸血症、精氨酸琥珀酸血症、精氨酸酶缺陷、N-乙酰谷氨酸合成酶缺陷等
有机酸代谢病	甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症、戊二酸血症、3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症等
溶酶体贮积症	戈谢病、黏多糖病、GM1神经节苷脂贮积症、尼曼-皮克病等
线粒体代谢异常	Leigh综合症、Kearns-Sayre综合征、线粒体DNA缺失综合征、线粒体脑病、线粒体肌病等
核酸代谢异常	着色性干皮病、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷症
金属元素代谢异常	肝豆状核变性（Wilson病）、Menkes病
类固醇激素代谢异常	先天性肾上腺皮质增生症（21羟化酶缺乏症，11羟化酶缺乏症，17-羟化酶缺乏症等）
其他	卟啉病、α1-抗胰蛋白酶缺乏，囊性纤维变性、葡萄糖醛酸转移酶缺乏症等

由于酶的生理功能是催化底物转变为产物，因此几乎所有因酶代谢缺陷所引起的病理改变都直接或间接地与底物的堆积、产物的缺乏有关，在病理情况下堆积之底物常常循旁路代谢途径产生大量旁路代谢产物，也可造成病理性损害。例如在苯丙酮尿症时，苯丙氨酸羟化酶缺乏，导致底物苯丙氨酸增高，代谢旁路开放，代谢产物苯乙酸、苯乳酸增高，这些物质的毒性作用造成了神经系统的损害。在21-羟化酶缺乏时，造成产物皮质醇、醛固酮缺乏，导致临床水、电解质紊乱和休克，

同时导致睾酮升高，产生过度男性化症状和体征。在不同的疾病类型中常以某一种情况，或底物堆积，或产物缺乏，或旁路代谢产物产生为主，产生病理损害。

遗传性代谢病可在婴幼儿期、儿童期、青少年期发病，其临床表现有急性危象期、缓解期和缓慢进展期，急性症状和检验异常包括急性代谢性脑病、高氨血症、代谢性酸中毒、低血糖等，随年龄不同有差异，全身各器官均可受累，以神经系统以及消化系统的表现较为突出，有些有容貌异常，毛发、皮肤色素改变。有些患儿表现为骨骼畸形，心肌肥大，皮疹，白内障，角膜混浊，视神经萎缩，耳聋，大头，肝脾肿大，黄疸或肝硬化。

部分遗传性代谢病在新生儿或者婴儿早期即可有临床表现，见表8-4。

表8-4　遗传性代谢病在新生儿期主要临床表现

喂养困难、食欲差、呕吐、体重不增	皮肤病变、毛发异常
嗜睡、惊厥、昏迷	特殊尿味、汗味
呼吸困难、酸中毒、过度换气	黄疸
肌张力异常	脱水、持续呕吐、电解质异常
肝大	

遗传性代谢病的诊断需要实验室检查证据，尿液三氯化铁试验、尿液二硝基苯肼（DNPH）试验、尿液硝普盐试验（Brand反应）、甲苯胺蓝试验可以对某些疾病进行初步筛查。血、尿常规分析、生化检测如血糖、血气分析、肝功能、胆红素、血氨、乳酸、酮体、丙酮酸、肌酐、尿素、电解质、钙、磷测定，有助于对遗传性代谢病作出初步的判断或者缩小诊断范围。

遗传性代谢病的确诊需根据疾病进行特异性底物或者产物的测定。串联质谱技术（tandem mass，MS/MS）已成为遗传性代谢病的常规诊断工具，能对一个标本一次进行30多种氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢性疾病的检测。气相色谱-质谱技术（gas chromatography mass spectrometry，GC/MS）对诊断有机酸尿症和某些疾病有重要意义。酶学测定对酶活性降低的遗传性代谢病诊断有重要价值，基因诊断对所有遗传病的最终诊断和分型越来越重要。对于怀疑遗传性代谢病濒临死亡的婴儿，应留取适当的标本，以便进行分析，明确病因，为遗传咨询和产前诊断提供依据。

遗传性代谢病是终生性疾病，然而由于有时肝肾功能异常或者服用药物也可导致代谢改变，所以对代谢异常的判断需结合临床分析，并且经过多次验证，逐步推广基因诊断。

一、苯丙酮尿症

苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）是一种常染色体隐性遗传疾病，是先天性氨基酸代谢障碍中最为常见的一种，临床主要特征有智力低下，皮肤、毛发色素浅淡和鼠尿臭味，因患儿尿液中排出大量苯丙酮酸代谢产物而得名。本病发病率具有种族和地域差异，我国的发病率总体为1∶11000，北方人群高于南方人群。

【发病机制】　苯丙氨酸（phenylalanine，Phe）是人体必需氨基酸，食入体内的Phe一部分用于蛋白质的合成，一部分通过苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase，PAH）作用转变为酪氨酸，以供给合成肾上腺素、黑色素、甲状腺素等，苯丙氨酸代谢见图8-3。

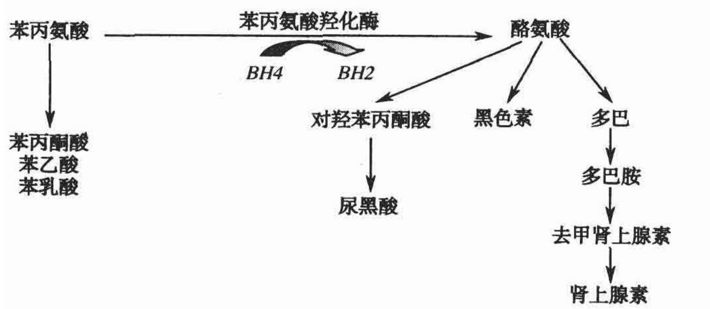


图8-3　苯丙氨酸代谢示意图

PKU是由于PAH缺乏，不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸，致使苯丙氨酸在血液、脑脊液、各种组织中的浓度增高，同时由于主要代谢途径受阻，次要代谢途径增强，即在转氨酶作用下，苯丙氨酸脱氨基产生

大量的苯丙酮酸，经氧化作用生成苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯丙酮酸等旁路代谢产物，并自尿中大量排出。高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢产物在脑组织中大量蓄积，导致脑细胞受损。

苯丙氨酸的代谢，除了需要有苯丙氨酸羟化酶的作用外，还必须要有辅酶四氢生物蝶呤（tetrabiopterin，BH4）参与，人体内的BH4来源于三磷酸鸟苷（GTP），在其合成和再生途径中必须经过三磷酸鸟苷环化水解酶（GTPCH）、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶（PTPS）和二氢生物蝶啶还原酶（DHPR）的催化，代谢途径见图8-4。PAH、GTPCH、PTPS、DHPR等酶的编码基因缺陷都可造成相关酶的活性下降，导致血苯丙氨酸升高。BH4是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香氨基酸在催化过程中所必需的共同的辅酶，缺乏时不仅苯丙氨酸不能转化成酪氨酸，而且造成多巴胺、5-羟色胺等重要神经递质的合成受阻，加重了神经系统的功能损害。

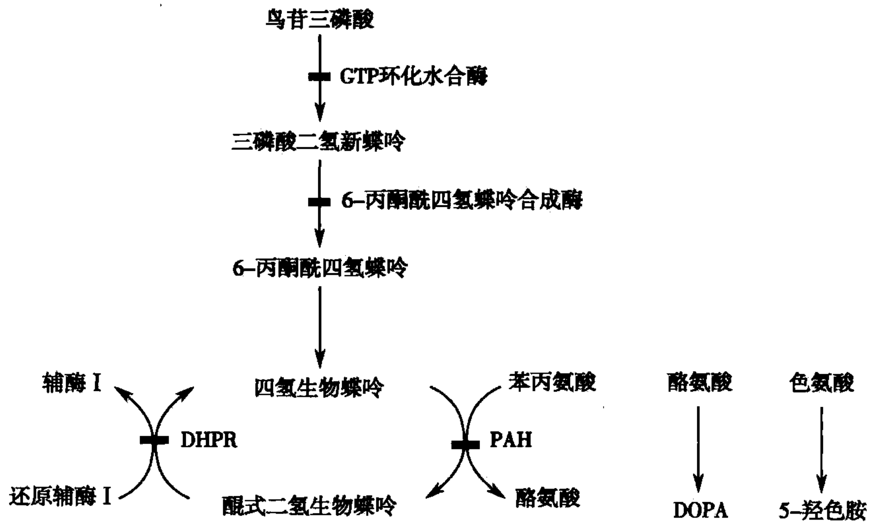


图8-4 四氢生物蝶呤代谢图

人类苯丙氨酸羟化酶基因位于第12号染色体上（12q22～12q24），基因全长约90kb，有13个外显子和12个内含子，成熟的mRNA约2.4kb，编码451个氨基酸。通过对PKU患者进行基因分析，在中国人群中已发现了100种以上基因突变。根据统计，在我国新生儿筛查中发现的高苯丙氨酸血症，大多数为PAH基因缺陷所引起的PKU，约10%～15%为BH4缺乏症，绝大多数是PTPS缺乏类型，DHPR缺陷罕见。

【临床表现】

患儿出生时正常，通常在3～6个月时始出现症状，1岁时症状明显，表现为：

1. 神经系统　智力发育落后最为突出，智商常低于正常。有行为异常，如兴奋不安、忧郁、多动、孤僻等。可有癫痫小发作，少数呈现肌张力增高和腱反射亢进。

2. 皮肤　患儿在出生数月后因黑色素合成不足，头发由黑变黄，皮肤白皙。皮肤湿疹较常见。

3. 体味　由于尿和汗液中排出较多苯乙酸，身上有明显鼠尿臭味。

4. PKU母亲在未控制血苯丙氨酸浓度的情况下怀孕，其子女即使不是PKU，也常伴有小脑畸形和智力低下。

【实验室检查】

1. 新生儿疾病筛查　PKU是一种可治性的遗传性代谢病，其条件是要早诊断、早治疗。目前基本普及的新生儿疾病筛查系统，要求新生儿哺乳3天，针刺足跟采集外周血，滴于专用采血滤纸上，晾干后寄送至筛查实验室，进行苯丙氨酸浓度测定。如Phe浓度大于切割值，进一步鉴别诊断和确诊，患者在出生后2-3周开始得到治疗，预后良好。

2. 苯丙氨酸浓度测定　正常浓度小于120μmol/L（2mg/dl），经典型PKU > 1200μmol/L。

3. 尿三氯化铁（$FeCl_3$）及2, 4-二硝基苯肼试验（DNPH）　一般用于较大儿童的初筛。新生儿

PKU因苯丙氨酸旁路代谢尚未健全，患者尿液测定为阴性。

4. 尿蝶呤图谱分析 主要用于所有血苯丙氨酸增高患者的鉴别诊断。尿蝶呤谱分析应用高效液相层析（HPLC）测定尿中新蝶呤（N）和生物蝶呤（B）。如因6-丙酮酰四氢蝶啶合成酶缺乏所致的BH4缺乏症，尿中新蝶呤明显增加，生物蝶呤下降，N/B增高，比值（B/B+N%）< 10%。三磷酸鸟苷环化水解酶缺乏的患儿呈现蝶呤总排出量减少。

5. 干纸片法测定红细胞二氢喋呤还原酶。

6. 四氢生物蝶呤负荷试验 在血苯丙氨酸浓度较高（> 600μmol/L）情况下，直接给予口服BH4片20mg/kg，BH4服前，服后2、4、6、8、24小时分别取血作Phe测定。对于血苯丙氨酸浓度 < 600μmol/L者，可作苯丙氨酸－四氢生物蝶呤联合负荷试验，即给患儿先口服苯丙氨酸（100mg/kg），服后3小时再口服BH4。四氢生物蝶呤负荷试验主要鉴别患者是否对四氢生物蝶呤负荷有反应，在服用BH4后24 h内，其血Phe浓度下降超过30%为有反应，见于四氢生物蝶呤缺乏症和部分PKU患者，后者称为四氢生物蝶呤反应性苯丙氨酸羟化酶缺乏症（BH4反应性PAH缺乏症）。

7. DNA分析 目前对苯丙氨酸羟化酶、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶、二氢生物蝶啶还原酶等基因缺陷都可进行基因突变检测，对胎儿进行产前诊断。

【诊断】 根据智力落后、头发由黑变黄，特殊体味和血苯丙氨酸升高可以确诊。本病应力求早期诊断与治疗，以避免神经系统的损伤。

PKU需与四氢生物蝶呤缺乏症鉴别，后者又称非经典型PKU，由于PAH辅酶BH4缺乏所致。患儿除了有典型PKU表现外，神经系统表现较为突出，如肌张力异常，不自主运动，震颤，阵发性角弓反张，惊厥发作等。该病的发生率占高苯丙氨酸血症的10%～15%，诊断主要依靠尿蝶呤谱分析。

【治疗】

1. 本病为少数可治性遗传性代谢病之一，应力求早诊断与早治疗，以避免神经系统的不可逆性损伤。一旦确诊即应给予积极治疗，开始治疗年龄越小疗效越佳。

2. 治疗主要采用低苯丙氨酸奶方，待血浓度降至理想浓度时（表8-5），可逐渐少量添加天然饮食，其中首选母乳，因母乳中苯丙氨酸含量仅为牛奶的1/3。较大婴儿及儿童可加入牛奶、粥、面、蛋等，添加食品应以低蛋白，低苯丙氨酸食物为原则，其量和次数随血苯丙氨酸浓度而定。Phe浓度过高或者过低都将影响生长发育。

表8-5 不同年龄血苯丙氨酸理想控制范围

年龄	血苯丙氨酸浓度μmol/L
0～3岁	120～240μmol/L
3～9岁	180～360μmol/L
9～12岁	180～480μmol/L
12～16岁	180～600μmol/L
>16岁	180～900μmol/L

3. 由于每个患儿对苯丙氨酸的耐受量不同，故在饮食治疗中，仍需定期测定血苯丙氨酸，根据患儿具体情况调整食谱。低苯丙氨酸饮食治疗至少持续到青春期后。终生治疗对患者更有益。

4. 成年女性患者在怀孕前应重新开始饮食控制，血苯丙氨酸应该在300μmol/L以下，直至分娩，以免高苯丙氨酸血症影响胎儿。

5. 对诊断BH4缺乏症患者，治疗需补充BH4、5-羟色胺和L-DOPA。低苯丙氨酸饮食治疗无效。

【预防】

1. 避免近亲结婚。

2. PKU高危家庭产前诊断是优生的重要措施，对有本病家族史的夫妇及先证者可进行DNA分析，并对其胎儿进行产前诊断。

3. 开展新生儿筛查，及早发现PKU患儿，尽早开始治疗，防止发生智力低下。

二、肝豆状核变性

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，WD）是一种常染色体隐性遗传性疾病，因P型

ATP7B基因异常，导致铜在体内贮积。临床上以肝硬化、眼角膜K-F环和锥体外系三大表现为特征。发病率约为1：30000，我国南方沿海地区的发病数量相对较内地多。

【发病机制】 铜（Cu）是人体所必需的微量元素之一，是体内氧化还原酶的辅助因子。肝脏是进行铜代谢的主要器官，铜蓝蛋白由肝细胞合成。铜的摄人主要来源于食物中，以Cu^{++}的形式参与代谢。细胞膜内外Cu^{++}的转运体是P型ATP酶，即ATP7A和ATP7B两种酶。ATP7A酶将主动吸收的铜与血中的蛋白结合，运至肝脏进一步代谢，缺乏ATP7A酶将导致铜缺乏，即Menkes病。ATP7B酶主要将Cu^{++}递交给铜蓝蛋白并使多余的铜经胆汁排泄。肝豆状核变性主要因ATP7B基因突变，铜蓝蛋白和铜氧化酶活性降低，铜自胆汁中排出减少，但由于患者肠道吸收铜功能正常，因此大量铜贮积在体内重要脏器组织，影响细胞的正常功能（图8-5）。

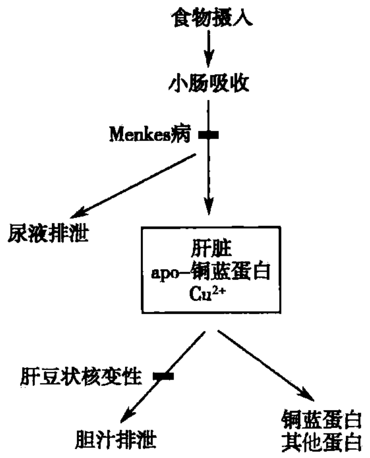


图8-5 铜在体内代谢示意图

ATP7B基因定位于染色体13q14.3-21.1区域，含21个外显子，cDNA全长约7.5kb，编码1411个氨基酸。目前已经发现各种类型的ATP7B基因突变达150种以上。ATP7B基因突变类型在不同种族地区存在明显差异，中国人的突变以外显子8较高，其中R778L突变最常见。

在病理学方面，肝细胞最初呈现脂肪浸润改变，以门静脉区周围为显著。溶酶体内含有脂质颗粒，过氧化酶体形态不一，且其基质呈颗粒状或絮状。随病程进展，肝组织出现纤维化和肝硬变改变。脑的病变主要位于基底神经节的豆状核及尾状核，胶质细胞内及毛细血管周围可见铜沉积。肾脏可见肾小管上皮细胞变性，胞浆内有铜沉积。角膜铜颗粒主要沉积于周边部分，形成环状，称K-F环（Kayser-Fleisher ring）。

【临床表现】 发病年龄以7～12岁发病最多见。最小起病年龄为3岁以下，最大可至成年期起病。

临床表现变异较大，整个病程大致可以分为无症状期和发病期。

1. 无症状期 从出生至发病前，在此期间，患儿除有轻度尿铜增高外，其余一切正常，甚少被发现。

2. 肝损害期 随着肝细胞中铜沉积量的增加，逐渐出现肝脏受损症状，发病隐袭。初时因症状轻微，易被忽视，或可反复出现疲乏、食欲不振、呕吐、黄疸、浮肿或腹水等。其中有部分病例可能并发病毒性肝炎，多数与慢性活动性肝炎不易鉴别，亦有少数病情迅速发展至急性肝功能衰退者。有时初诊就发现有肝硬化，出现肝、脾质地坚硬，腹水、食道静脉曲张、脾功能亢进、出血倾向和肝功能不全的表现。轻者仅见肝脾肿大，而无临床症状。

3. 神经系统的症状也较为常见，较多在10岁以后出现，症状轻时不易发现，当家长察觉时疾病已进入中后期，患者可出现程度不等的锥体外系症状，如腱反射亢进，病理反射等，有肌张力改变、精细动作困难、动作笨拙或不自主运动，肢体震颤、面无表情、书写困难、构语困难（讷吃）、吞咽困难。发展到晚期时精神症状更为明显，罕见癫痫发作或偏瘫，无感觉障碍，一般没有严重的智力低下。

4. 约15%WD患儿在出现肝病症状前或同时可发生溶血性贫血，一般呈一过性。溶血原因是由于大量铜由肝脏释放到血循环中，直接损伤红细胞膜所致。由于此时常无K-F环的特殊体征，易被漏诊。

5. 肾脏主要表现肾小管重吸收功能障碍症状，如蛋白尿、糖尿、氨基酸尿和肾小管酸中毒表现，少数患者可有Fanconi综合征表现。

6. 角膜色素环常伴随神经系统症状出现，开始时铜在角膜周缘的上、下方沉积，逐渐形成环状，呈棕黄色，是本病特有的体征，初期需用裂隙灯检查。

7. 约20%患儿发生背部或关节疼痛症状，最易受损的关节是膝、踝关节，双下肢弯曲变形。

【实验室检查】

1. 血清铜蓝蛋白测定 低血清铜蓝蛋白是诊断肝豆状核变性的重要依据之一，但血清铜蓝蛋白值与病情、病程和驱铜疗效无关。小儿正常含量为200mg/L～400mg/L，患者通常低于200mg/L，甚至在50mg/L以下。但有5%～10%的WD患儿血清铜蓝蛋白不低或在正常低限，多为不典型肝豆状核变性患者。

2. 血清铜氧化酶活性 该酶活性能间接反映血清铜蓝蛋白水平，用于早期诊断肝豆状核变性。有人认为血清铜氧化酶活性下降比血清铜蓝蛋白含量减低更能提示WD的发生。该酶活性的正常光密度（OD）值为0.17～0.57，肝豆状核变性者该酶活性明显降低。

3. 24小时尿铜排量 高尿铜是本病的显著生化异常之一，检测尿铜排量可作为辅助临床确诊、评估疗效和指导药物剂量、以及观察患者对治疗的依从性均颇有帮助。正常小儿尿铜低于40μg/24h；未经治疗的WD患儿明显增高，常达100～1000μg/24h。由于其他原因所致肝病，包括慢性活动性肝炎、胆汁滞留、肝硬化等，亦常有尿铜排出量增高情况，在判断时应予鉴别。

4. 血清铜测定 大多数肝豆状核变性患者血清铜含量显著降低。由于血清铜易受血浆蛋白及饮食影响，可有假阳性，且与病情严重程度、病程、疗效无关。故其对肝豆状核变性的诊断价值有限。

5. 眼科K-F环检查 在角膜边缘可看见形成的呈棕灰、棕绿或棕黄色的色素环，色素环宽约1~3mm。K-F环自角膜上缘开始出现，然后成为环状。早期需在眼科裂隙灯下检查，以后肉眼亦可见到。

6. 头颅CT、MRI检查 患者CT总异常率可达85%，多见征象是脑室扩大、脑干和小脑萎缩、大脑皮层和白质萎缩及基底节低密度改变等，但以双侧豆状核区低密度灶最具特征性；头颅MRI比之CT更具价值，异常信号常见于基底节，其次在丘脑、脑干和齿状核。T2加权像低信号是本病与铜沉积相关的较具特征性改变。

7. X线检查常见骨质疏松、关节间隙变窄或骨赘生等病变。

8. 基因突变检测 肝豆状核变性主要因ATP7B基因突变，导致铜蓝蛋白和铜氧化酶活性降低，国内多家医院可开展基因突变检测，进行基因诊断。基因诊断也可应用于患者家系中的致病基因携带者、症状前患者的检测以及产前诊断。

【诊断】 本病是目前少数可以对症治疗的单基因遗传病，其疗效与开始治疗的时间密切相关，治疗开始愈早，预后愈好，所以早期诊断显得尤为重要。但事实上由于本病的早期症状常较隐袭，容易漏诊或延误治疗。因此，对有本病家族史，父母近亲结婚、原因不明的肝病、出现锥体外系症状、溶血性贫血、肾脏病变的患儿，都要考虑本病的可能性，采取必要的实验室检查明确诊断。根据肝脏和神经系统症状、体征和实验室检查结果，特别是角膜K-F环阳性，血清铜蓝蛋白低于200mg/L，铜氧化酶吸光度低于0.17可确立诊断。

【治疗】 治疗原则是减少铜的摄入和增加铜的排出，避免铜在体内沉积，以恢复和维持机体正常功能。患者应终身治疗。开始治疗越早，预后越好。早期治疗可使症状消失。

1. 低铜饮食 每日食物中含铜量不应＞1mg，避免食用含铜量高的食物，如肝、贝壳类、蘑菇、蚕豆、豌豆、玉米和巧克力等。

2. 促进铜排出 主要使用螯合剂。右旋青霉胺（D-penicillamine）是目前最常用强效金属螯合药物，并促进尿铜排出。剂量为每日 20mg/kg，分2～3次餐前半小时空腹口服。首次服用应作青霉素皮内试验，阴性才能使用，阳性者酌情脱敏试验后服用。治疗期间应定期检查血、尿常规和24小时尿铜变化。一般在服药数周后可改善神经系统症状，而肝功能好转则常需经3～4个月治疗。因青霉胺可能有拮抗维生素B6的作用，故应补充维生素B6 10～20mg，每日3次。该药的副作用有药物疹、血小板减少、蛋白尿、关节炎等，但发生率不高，必要时可药物减量或短期应用糖皮质激素合并治疗。

二巯基丙醇（BAL）适用于不能使用青霉胺者，儿童用量每次30～50mg/kg，连续肌注10～14天，停药1～2周后可重复使用。维持期间每周肌注一次。不良反应可有口臭、头痛、恶心、乏力、

四肢酸痛、牙龈出血、溶血等。

3. 减少铜吸收　口服锌制剂能促进肝、肠黏膜细胞合成分泌金属硫蛋白，并与铜离子结合而减少肠铜吸收，服后大便排铜增加。常用制剂为硫酸锌，儿童用量每次0.1～0.2g，每日2～3次口服。年长儿可增至0.3g/次，每日3次。服药后1小时内禁食以避免影响锌吸收。重症病人不宜首选。

青霉胺与锌盐联合治疗可减少青霉胺用量，青霉胺每日用7～10mg/kg，4～6个月后仅用锌作维持治疗。轻症者单用锌盐也可改善症状。二药合用时最好间隔2～3小时，以免影响疗效。

4. 其他治疗　锥体外系症状可对症处理，如用左旋多巴，安坦等。肝、肾、造血、骨关节等病症可根据病情适当处理。对本病所致的急性肝功能衰竭或失代偿性肝硬化患儿，经上述各种治疗无效者可考虑进行肝移植。

未经治疗的WD患者可于数年内逐渐因病情恶化而死亡。无症状期患者早期获得诊断，并且开始治疗者可不发病；早期患者或脏器损害较轻者用药后症状消失。长期坚持用药治疗患者可不再复发。晚期病例疗效差且预后不良。

【预防】　肝豆状核变性患者的同胞兄妹须做WD筛查，以早期发现，早期治疗，避免不可逆的肝脏受损。

三、糖原累积病

糖原累积病（glycogen storage disease，GSD）是一组由于先天性酶缺陷所造成的糖代谢障碍性疾病。这类疾病的共同生化特征是糖原代谢异常，多数类型可见到糖原在肝脏、肌肉、肾脏等组织中贮积量增加。有的类型以肝脏病变为主，有的以肌肉组织受损为主。糖原累积病多数属分解代谢上的缺陷，使糖原异常堆积。

GSD是由于患者缺乏糖原代谢有关的酶，使糖原合成或分解发生障碍，导致糖原沉积于组织中而致病。由于酶缺陷的种类不同，造成多种类型的糖原代谢病，常见类型见表8-6，由于酶缺陷的种类不同，临床表现各异。根据酶缺陷不同和糖原在体内沉积部位的不同分为12型，临床以Ⅰ型糖原累积病最多见，Ⅰ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅸ型以肝脏病变为主，Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ型以肌肉组织受损为主。

表8-6　糖原累积病的酶缺陷和主要临床表现

病名	缺陷酶	临床表现	简介
Ⅰa型	葡萄糖-6-磷酸酶	矮小，肝大，低血糖，血乳酸、胆固醇、甘油三脂、尿酸水平升高	常见，严重低血糖
Ⅰb型	葡萄糖-6-磷酸转位酶	与Ⅰa型相同，并且有中性粒细胞减少及功能障碍	发病率为Ⅰa型的10%
Ⅱ型/Pompe	酸性α-糖苷酶	心脏增大、张力低下	分为婴儿型、青少年型和成年型
Ⅲ型/Cori	淀粉-1，6-糖苷酶	儿童期表现为肝大，矮小，肌肉无力，低血糖，高脂血症，转氨酶升高，肝脏症状随年龄增加好转	常见，中度严重低血糖
Ⅳ型/Andersen	分支酶缺陷	身高不增，张力低下，肝大，脾大，进行性肝硬化	存在少见的神经肌肉型
Ⅴ型/McArdle	肌磷酸化酶	运动不耐受，肌痉挛，易疲劳	常见，多见于男性成年人
Ⅵ型/Hers	肝磷酸化酶缺陷	肝大，轻度低血糖，高脂血症，酮症	少见
Ⅶ型/Tarui	磷酸果糖激酶	运动不耐受，肌痉挛，溶血性贫血，肌红蛋白血症	在日本人群和Ashkenazi犹太人群流行
Ⅷ型	磷酸化酶激酶	肝大，轻度低血糖酮症，高脂血症，	常见
O型	糖原合成酶	无力，高脂血症，酮症低血糖	肝糖原减少

糖原累积病Ⅰa型

【发病机制】 糖原累积病Ⅰa型是由于葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）缺陷所导致的常染色体隐性遗传的代谢性疾病，其活产儿发病率为1/100000，在各型中最为多见。

G6Pase基因位于17号染色体长臂2区1带，约有12.5kb，包含5个外显子。G6Pase蛋白为细胞内质网膜蛋白，包含357个氨基酸。迄今为止，G6Pase基因编码区已发现100余种突变。不同的种族和不同地区的人群有不同的突变类型。

【临床表现】 患儿临床表现轻重不一，呈娃娃脸，肌张力低下，智能发育多数正常。重症在新生儿期即可出现严重低血糖、酸中毒、呼吸困难和肝肿大等症状，少数可出现低血糖惊厥。患儿有高乳酸血症、高尿酸血症。

轻者在幼儿期表现为生长落后、身材矮小，低血糖、肝大，易感染，也可出现高脂血症、一些患儿尽管血糖很低，但无明显的低血糖症状，往往因肝大就诊，经生化检查才发现低血糖。

患者可出现骨质疏松，由于血小板功能不良， 患儿常有鼻衄等出血倾向，可并发肾病或肾功能异常。

【实验室检查】

1. 生化异常　低血糖、酮症酸中毒、乳酸血症，血脂及尿酸升高，肝功能多数有改变。

2. 肾上腺素试验　皮下注射1：1000肾上腺素0.02ml/kg，注射后0分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟分别测定血糖，正常者血糖上升40%~60%；患者血糖无明显上升。

3. 胰高血糖素试验　肌注胰高血糖素30μg/kg（最大量1mg），于注射后0分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、120分钟取血测血糖。正常时在15min～45min内血糖可升高1.5～2.8mmol/L，患者血糖升高不明显。

4. 肝组织活体检查和酶活性测定：肝组织糖原染色见糖原增多，特异性酶活性降低。

5. 外周血白细胞DNA分析，进行基因诊断。

【诊断】 根据病史、体征和血生化检测结果可作出临床诊断，肾上腺素或胰高血糖素等试验可辅助诊断。准确分型需进行酶学测定和基因诊断。

【治疗】

1. 本病治疗首先应维持患者正常的血糖水平，防止低血糖，从而减轻临床症状。重症者治疗方案可采用多次少量进食和夜间持续点滴高碳水化合物，以维持血糖在4～5 mmol/L。这种治疗措施不仅可以消除临床症状，并且还可使患儿获得正常的生长发育。

2. 在一岁以后可以服用生玉米淀粉混悬液，剂量为每次1.5g/kg，4小时1次。随年龄增长，剂量渐增至每次1.75～2.5g/kg，6小时1次。服用时生玉米淀粉以1：2比例与凉白开水混合（不要开水冲服），不宜加葡萄糖。服用生玉米淀粉可防治低血糖和乳酸血症。

3. 采用低脂饮食预防高脂血症，需注意补充各种微量元素和矿物质。

【预防】 家庭中有未发病的同胞兄妹，应定期检查，以便作出早期诊断。家庭如需生育第二胎， 可进行遗传咨询，进行产前基因诊断。

四、黏多糖病

黏多糖病（mucopolysaccharidosis，MPS）是一组遗传性溶酶体贮积症， 因降解各种黏多糖所需的溶酶体酶缺陷，造成不能完全降解的黏多糖在溶酶体中贮积，并有大量黏多糖从尿中排出。根据临床表现和不同的酶缺陷，可将MPS分为Ⅰ～Ⅶ型，除MPSⅡ型为X连锁隐性遗传外，其余均属常染色体隐性遗传。MPS各型之间存在明显的遗传异质性，我国以MPSⅡ型和Ⅰ型最为常见、症状最为典型。临床主要特征是丑陋面容、骨骼异常及运动受限、肝脾肿大和智能低下。

【发病机制】 黏多糖是结缔组织细胞间的主要成分，广泛存在于各种细胞内。黏多糖是带阴性电荷的多聚物，重要的黏多糖有硫酸皮肤素（dermatan sulfate，DS）、硫酸肝素（heparan sulfate，

HS)、硫酸角质素(karatan sulfate，KS)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate，CS)、透明质酸(hyaluronic acid，HA)等，前3种黏多糖和本组疾病关系密切。这些多糖都是直链杂多糖，由不同的双糖单位联接而成，包括N-乙酰氨基己糖和糖醛酸或者己糖组成。每个氨基葡聚糖直链约由50～100个分子组成，许多直链又同时与一条蛋白质肽链结合、形成更大分子量的聚合体。结缔组织便是由这类聚合体所形成。这种多糖链的降解必须在溶酶体中进行。正常溶酶体中含有许多种糖苷酶、硫酸脂酶和乙酸转移酶，不同的黏多糖需不同的溶酶体酶进行降解。目前已知有10种溶酶体酶参与其降解过程。其中任何一种酶的缺陷都会造成氨基葡聚糖链分解障碍，在溶酶体内积聚，尿中排出增加。患儿缺陷的酶活性常仅及正常人的1%～10%。

参与黏多糖代谢的各种酶的编码基因和临床类别见表8-7。MPS-Ⅱ型致病基因IDS定位在Xq27.3。MPS ⅠH型与ⅠS型均为同一种α-L-艾杜糖苷酸酶(IDUA)缺乏，其分子病理与IDUA基因缺陷相关。目前各型黏多糖病均发现有基因突变，包括无义突变、错义突变、剪接为点突变和缺失或插入。

表8-7 黏多糖病的临床类型及其基因

临床型别	酶缺陷	基因	位点	尿中黏多糖
MPS-Ⅰ(Hurler，Scheie)	α-L-艾杜糖苷酶	IDUA	4p16.3	DS，HS
MPS-Ⅱ(Hunter)	艾杜糖醛酸硫酸酯酶	IDS	Xq27.3	DS，HS
MPS-Ⅲ(Sanfilippo) A	类肝素N-硫酸酯酶	HSS	17q25.3	HS
B	N-乙酰氨基葡糖苷酶	NAGLU	17q21	HS
C	乙酰辅酶A-葡糖苷-N-乙酰基转移酶	GNAT	14	HS
D	N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶	GNS	12q14	HS
MPS-Ⅳ(Morquio) A	氨基半乳糖硫酸酯酶	GALNS	16q24.3	KS
B	β-半乳糖苷酶	GLB	3p	KS
MPS-Ⅵ(Maroteaux-Lamy)	芳基硫酸酯酶	ARSB	5q13-14	DS
MPS-Ⅶ(Sly)	β-葡萄糖醛酸酶	GUSB	7q21.1-22	DS，KS，CS

注：DS：硫酸皮肤素；HS：硫酸乙酰肝素；KS：硫酸角质素；CS：硫酸软骨素

【临床表现】

1. 体格发育障碍　患者出生时正常，随年龄增大，临床症状逐渐明显，大多在出生一年左右呈现生长落后、身材矮小，关节进行性畸变，脊柱后凸或侧凸，常见膝外翻、爪状手等改变。患儿头大，面容丑陋，前额突出，毛发多而发际低，眼裂小，眼距宽，鼻梁低平，鼻孔大，下颌较小，唇厚。ⅠS型骨骼病变较轻，通常不影响身高。Ⅳ型病变最严重：患儿椎骨发育不良呈扁平，表现为短颈，鸡胸，肋下缘外突和脊柱极度后、侧凸，膝外翻严重。

2. 智能障碍　患儿精神神经发育在周岁后逐渐迟缓，但ⅠS、Ⅳ和Ⅵ型大都智能正常。

3. 眼部病变　大部分患儿在周岁左右出现角膜混浊，Ⅱ、Ⅳ型发生较晚且较轻，因Ⅲ型酶缺陷仅导致HS降解障碍，故无角膜病变。ⅠS、Ⅱ和Ⅲ型可能有视网膜色素改变。ⅠS型可发生青光眼。

4. 其他　由于黏多糖在各器官的贮积，常见肝脾肿大、耳聋、心瓣膜损伤、动脉硬化等。随着病情进展，可发生肺功能不全、颈神经压迫症状和交通性脑积水等继发病变。

各型MPS病程呈进行性，有着类似的临床症状，病情轻重不一，且有各自的临床特征，见表8-8。MPS Ⅰ型是由α-L-艾杜糖苷酸酶(IDUA)缺陷所致，其中又被划分为2个不同亚型，均具有相同的分子病理及生化基础，但以ⅠH型最为严重和典型，预后最差，常在10岁前死亡，而ⅠS型病情最轻。黏多糖病除Ⅱ型为X连锁隐性遗传外，其余均属常染色体隐性遗传。

【实验室检查】

1. 尿液黏多糖检测

表8-8　各型黏多糖病的分型、酶的缺陷和临床特征

型别 综合征名	酶缺陷	尿中 排出	智能 低下	丑陋 面容	骨骼 病变	肝脾 肿大	心血管 病变	眼病变	耳聋
Ⅰ H型 Hurler	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	+++	+++	+++	++→ +++	++→ +++	+++	++
Ⅰ S型 Scheie	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	–	+	+	+/ –	+	+++	–
Ⅰ H/S型 Hurler-Scheie	α-L-艾杜糖酶	DS，HS	+	++	++	+	++	+++	+/ –
Ⅱ型 Hunter	艾杜糖醛酸硫酸酯酶	DS，HS	+++	++	++→ +++	++→ +++	++→ +++	+/ –	++
ⅢA型* Sanfilippo A	类肝素N-硫酸酯酶	HS	+++	+	+	+→ ++	–	–	+
ⅣA型** Morquio A	半乳糖胺-6-硫酸酯酶	KS，CS	–	+/ –	+++	+/ –	+	+	+
Ⅵ型 Maroteaux-Lamy	芳基硫酸酯酶	DS，HS	–	+++	+++	++	++	+++	+
Ⅶ型 Sly型	β-葡萄糖醛酸酶	HS，DS CS	+→++	++	++	++	+	+	–

* ⅢB、ⅢC、ⅢD型分别为N乙酰-α-D氨基葡糖苷酶，乙酰辅酶A：α-氨基葡糖苷-N-乙酰转移酶、N-乙酰-α-D氨基葡糖苷-6-硫酸酯酶缺陷，临床上不易区别

** ⅣB型为β-半乳糖苷酶缺陷，临床上不易区别

（1）定性试验：通常用甲苯胺蓝法做定性试验，患者尿液呈阳性反应。醋酸纤维薄膜电泳，可以区分尿中排出黏多糖的种类，进行分型参考。

（2）定量试验：定性阳性者做24小时尿黏多糖定量，MPS患者尿黏多糖排出明显增多。

2. 骨骼X线检查　骨质较疏松，颅骨增大，蝶鞍增大，脊柱后凸或侧弯，椎体呈楔形或扁平，胸、腰椎体前下缘呈鱼唇样前突或呈鸟嘴突，肋骨脊柱端细小，胸骨端增宽，呈飘带状，掌骨短粗，基底变尖，指骨远端窄圆，腕骨骨化成熟延迟。

3. 酶学分析　酶学分析是临床诊断黏多糖病和分型的重要手段，亦可测定其酶的缺陷程度。可采用外周血白细胞或经培养的成纤维细胞进行。

4. DNA分析　参与黏多糖代谢的各种酶的编码基因都已定位，DNA测序技术可在患者中发现多种不同基因突变类型。基因诊断的明确为遗传咨询、产前诊断提供了可靠的依据。

【诊断】

1. 根据临床特殊面容和体征、X线片表现以及尿黏多糖阳性，可以作出临床诊断。家族史中有黏多糖病人对早期诊断有帮助。

2. 黏多糖病的酶活性的测定是目前确诊和MPS分型的可靠方法。

本病应与佝偻病、先天性甲状腺功能减低症、粘脂贮积病（mucolipidosis，ML）、甘露糖贮积病、GM1神经节苷脂沉积病等鉴别，这些疾病临床表现与黏多糖病相似，但尿中黏多糖排量不增加。

【治疗】　以往对各型黏多糖病无病因治疗方法，近年基因工程生产的特异性酶的问世，使黏多糖病的酶替代治疗开始在临床上应用，黏多糖病Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅵ型的酶替代治疗取得了较好的临床疗效。酶学替代治疗的主要问题是对有中枢神经系统症状者疗效差，原因是酶无法穿透血脑屏障，另一问题是酶替代治疗价格目前及其昂贵，尚不能推广。骨髓干细胞移植被认为是一种选择性的方法，特别适用于智能损伤轻微的患儿。但骨髓移植适应征要求严格，且疗效不一，有待积累更多经验。

【预防】　家庭如需生育第二胎，应进行遗传咨询，做产前基因诊断。

（顾学范）

第九章　免疫性疾病

第一节　小儿免疫系统发育特征

免疫（immunity）是机体的生理性保护机制，其本质是识别自身、排斥异己。具有三种基本功能：抵御病原微生物及毒素侵袭；清除衰老、损伤或死亡的细胞，稳定体内环境；免疫监视，识别和清除自身突变细胞和外源性异质性细胞。免疫功能失调或紊乱，可致异常免疫反应，如反复感染、免疫缺陷病、变态反应、自身免疫性疾病及恶性肿瘤。

【免疫系统和免疫反应】

（一）免疫系统　免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。

1. 免疫器官　胸腺和骨髓属于中枢免疫器官，为免疫细胞成熟分化的部位；脾脏、全身淋巴结和黏膜淋巴组织是周围免疫器官，为成熟T和B淋巴细胞定居和发生免疫应答的场所。

2. 免疫细胞　包括造血干细胞、淋巴细胞、单核吞噬细胞、粒细胞、红细胞、肥大细胞和血小板等。全部免疫细胞均在骨髓微环境中由多能造血干细胞（stem cells，SC）分化发育而来。在特殊细胞因子的诱导下，SC向不同的细胞系分化发育（图9-1）。

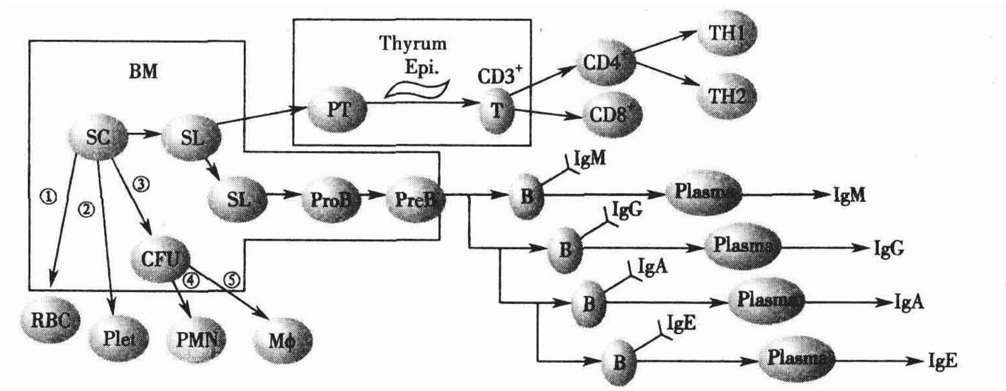


图9-1　免疫细胞的种类和发育

（摘自杨锡强、易著文主编《儿科学》第六版，人民卫生出版社）

注：SC：骨髓多能干细胞；BM：骨髓；Plet：血小板；CFU：集落形成因子；PMN：中性粒细胞；MΦ：单核巨噬细胞；SL：淋巴干细胞；ProB：原B细胞；PreB：前B淋巴细胞；B：B淋巴细胞；Plasma：浆细胞；thyrum：胸腺；Epi：上皮细胞；PT：前T淋巴细胞；T：T淋巴细胞；CTL：细胞毒性T淋巴细胞；TH1：Ⅰ型辅助性T细胞；TH2：Ⅱ型辅助性T细胞；① 红细胞生成素；② 血小板生成素；③ 单核细胞-粒细胞集落形成因子；④ 粒细胞集落形成因子；⑤ 单核细胞集落形成因子；⑥ 胸腺素

SC定向发育为淋巴干细胞（SL）后，一部分SL在骨髓微环境中分化发育为原B细胞、前B细胞（出现细胞浆μ链），最终成熟为B细胞（出现细胞膜IgM），离开骨髓进入血循环和外周淋巴器官。另一部分SL离开骨髓，随血循环达到胸腺，在胸腺微环境中分化为原T细胞（$CD4^-/CD8^-$ T cell）、前T细胞（$CD4^+/CD8^+$ T cell），最终成熟为T细胞（$CD3^+$，$CD4^+$或$CD8^+$ T cell）。

$CD4^+$T细胞的功能为调节免疫反应，故称辅助性T细胞（TH）。分泌干扰素-γ（IFN-γ）、白细胞介素（IL）-2的为TH1细胞，分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-8和IL-9者为TH2细胞，另外还有T调

节细胞（Treg）及TH17细胞。$CD8^+$细胞的主要功能是杀伤抗原，称为细胞毒性T细胞（CTL）。

3. 免疫分子 免疫细胞通过合成、分泌和表达免疫分子及其受体发挥其生物活性作用。

这些分子包括细胞膜分子（如抗原识别受体分子BCR和TCR、主要组织相容性分子以及共刺激分子CD40-CD40配体和CD28-CD80/86等）和可溶性分子（如免疫球蛋白、补体、各种细胞因子）和趋化因子（黏附分子及其受体）等。

（二）免疫反应 人类免疫反应分为非特异免疫反应和特异免疫反应两大类，后者又分为特异性细胞免疫和特异性体液免疫。

1. 非特异性免疫反应 是机体在长期种族进化中不断与病原体相互斗争而建立起来的一种系统防御功能。主要包括：①屏障防御机制，主要由皮肤-黏膜屏障、血-脑脊液屏障、血-胎盘屏障和淋巴结的过滤作用等构成的解剖（物理）屏障，和溶菌酶、乳铁蛋白、胃酸等构成的生化屏障；②细胞吞噬系统，主要是单核/巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的吞噬作用；③补体系统和其他免疫分子。如甘露聚糖结合凝集素（mannose-binding lectin，MBL），在婴儿阶段获得性抗体反应尚不完善时，发挥重要的非特异性抗感染作用。

2. 特异性细胞免疫

（1）特异性细胞免疫：是由T淋巴细胞（T细胞）介导的一种特异性免疫反应。其主要功能是抵御细胞内的病原微生物（病毒、真菌、寄生虫等）感染和免疫监视。成熟的T细胞具有细胞表面抗原$CD3^+$的免疫表型，以及T细胞受体（TCR）。根据$CD4^+$和$CD8^+$与否，将T细胞分为$CD4^+$标记的辅助性T细胞和$CD8^+$标记的细胞毒性/抑制性T细胞。

在胸腺内的成熟过程中，T淋巴细胞获得了有重要功能的表面分子。这些免疫细胞的表面分子被世界卫生组织定为"分化抗原簇"（cluster of differentiation，CD），表9-1列举了免疫细胞的辅助受体（coreceptors）、黏附分子及细胞因子受体。

（2）特异性体液免疫：是指B淋巴细胞在抗原刺激下转化成浆细胞并产生抗体（即免疫球蛋白），

表9-1 分化抗原簇（CD）分类与白细胞分化抗原功能

CD分类	主要表达细胞	功 能
T细胞		
CD1	胸腺细胞、树突状细胞、巨噬细胞	非经典MHC分子，呈递来源于病原体的糖脂
CD2	成熟T细胞	结合CD58（LFA-3），共刺激
CD3	T细胞	与T细胞受体结合，信号转导
CD4	辅助T细胞	结合HLA Ⅱ类分子，辅助受体
CD5	成熟T细胞、B细胞亚类	结合CD72，增加黏附及增殖
CD8	细胞毒T细胞	结合HLA Ⅰ，辅助受体
CD25	活性T细胞	低亲和性IL-2受体的α链
CD28	T细胞	结合CD80和CD86，共刺激
B细胞		
CD19	B细胞	与CD21形成复合物
CD20	B细胞	钙离子通道，介导活化
CD21	B细胞	补体受体2，EBV受体
CD23	B细胞	低亲和性IgE Fc的受体
CD40	B细胞	免疫球蛋白同种异型转换
单核细胞		
CD14	单核细胞	病原体脂多糖受体
自然杀伤细胞		
CD16	NK、单核细胞、中性粒细胞	IgG Fc受体（Fcγ受体Ⅲ）
CD56	NK	介导黏附

抗体特异性与相应的抗原在体内结合而引起免疫反应。其主要功能是抵御细胞外的细菌和病毒感染。免疫球蛋白（Ig）具有抗体活性，根据理化和免疫性状不同，Ig分为5类：即IgG、IgM、IgA、IgE、IgD。IgG又分为IgG1-4四种亚类（表9-2、表9-3）。体内不同类及各亚类抗体有不同分布及功能。特异性体液免疫是机体抗感染免疫的一个重要方面。

免疫反应的结果是消灭病原微生物，同时亦造成炎症损伤。IL-6、IL-1和TNF促使内皮细胞、成纤维细胞、嗜碱细胞等分泌大量炎症因子，T_H2细胞分泌的细胞因子和补体的活化中间产物均是强烈的炎症因子，造成炎症反应。

【小儿免疫系统发育特点】

（一）小儿免疫系统特点

小儿免疫状况与成人明显不同，导致儿童疾病的特殊性。传统认为小儿时期，特别是新生儿期免疫系统不成熟。实际上，出生时免疫器官和免疫细胞均已相当成熟，免疫功能低下可能为未接触抗原，尚未建立免疫记忆之故。

1. 单核/巨噬细胞　新生儿单核细胞发育已完善，但因缺乏辅助因子，其趋化、黏附、吞噬、氧化杀菌、产生G-CSF、IL-8、IL-6、IFN-γ、IL-12和抗原提呈能力均较成人差。新生儿期接触抗原或过敏源的类型和剂量不同直接影响单核/巨噬细胞，特别是DC的免疫调节功能，将影响新生儿日后的免疫状态。

2. 中性粒细胞　受分娩的刺激，出生后12小时外周血中性粒细胞计数较高，72小时后渐下降，继后逐渐上升达成人水平。由于储藏库空虚，严重新生儿败血症易发生中性粒细胞减少。新生儿趋化和黏附分子Mac-1（CD11b/CD18、CD10、CD13和CD33）表达不足，以未成熟儿和剖宫产者为著。未成熟儿中性粒细胞FcRⅢ表达下降，出生后2周才达到成人水平。中性粒细胞功能暂时性低下是易发生化脓性感染的原因。

3. T淋巴细胞及细胞因子

（1）成熟T细胞：占外周血淋巴细胞的80%，因此外周血淋巴细胞计数可反映T细胞数量。出生时淋巴细胞数目较少，6～7个月时超过中性粒细胞的百分率，6～7岁时两者相当，此后随年龄

表9-2　免疫球蛋白类别（同种异型）

	IgG	IgM	IgA
占总免疫球蛋白百分比	70～80	5～10	10～15
成人血清内平均浓度/（g/L）	12	1.5	3
生物半衰期/天	23	5	7
分布	血中/间质	血中/间质	分泌形式/间质
能否在宫内合成	不能	能	能（晚期）
能否通过胎盘	能	不能	不能
能否活化补体	能	能	不能
亚类个数	4	0	2

表9-3　IgG亚类特点

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
占总IgG百分比（成人）	70	20	7	3
生物半衰期/天	23	23	9	23
活化补体能力	++	+	++	–
Fc受体结合				
单核细胞	++	+/–	++	+/–
中性粒细胞	++	+	+	–
淋巴细胞	+	+/–	+	+/–

增长，逐渐降至老年的低水平。

（2）T细胞表型和功能：绝大多数脐血T细胞（97%）为CD45RA$^+$"初始"（"naive"）T细胞（成人外周血为50%），而CD45RO$^+$记忆性T细胞极少。新生儿T细胞表达CD25和CD40配体较成人弱，辅助B细胞合成和转换Ig、促进吞噬细胞和CTL的能力差。

（3）TH亚群：新生儿TH2细胞功能较TH1细胞占优势，有利于避免母子免疫排斥反应。

4. 细胞因子　新生儿T细胞产生TNF和GM-CSF仅为成人的50%，IFN-γ、IL-10和IL-4为10%～20%。随抗原反复刺激，各种细胞因子水平逐渐升高。如IFN-γ于生后175天即达到成人水平。

5. NK和抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）　NK的表面标记CD56于出生时几乎不表达，整个新生儿期亦很低，NK活性于生后1～5个月时达成人水平。ADCC功能仅为成人的50%，于1岁时达到成人水平。

6. B淋巴细胞及Ig

（1）B细胞表型和功能：胎儿和新生儿有产生IgM的B细胞，但无产生IgG和IgA的B细胞。分泌IgG的B细胞于2岁时、分泌IgA的B细胞于5岁时达成人水平。由于TH细胞功能不足，B细胞不能产生多糖疫苗和荚膜多糖细菌抗体。

（2）IgG：是唯一能通过胎盘的Ig，为主动性转运过程。大量IgG通过胎盘是在妊娠的后期。胎龄小于32周的胎儿或未成熟儿的血清IgG浓度低于400mg/dl，而足月新生儿血清IgG高于其母体5%～10%。新生儿自身合成的IgG比IgM慢。生后3～5个月血清IgG降至最低点，至10～12个月时体内IgG均为自身产生，8～10岁时达成人水平。IgG亚类随年龄增长而逐渐上升，IgG2代表细菌多糖的抗体，其上升速度在2岁内很慢，在此年龄阶段易患荚膜细菌感染。

（3）IgM：胎儿期已能产生IgM，出生后更快，男孩于3岁时，女孩于6岁时达到成人血清水平。脐血IgM水平增高，提示宫内感染。

（4）IgA：发育最迟，至青春后期或成人期才达成人水平。分泌型IgA于新生儿期不能测出，2个月时唾液中可测到，2～4岁时达成人水平。

Ig的个体发育见图9-2，不同年龄儿童血清IgG，IgA和IgM正常值见表9-4。

7. 补体和其他免疫分子

（1）补体：母体的补体不转输给胎儿，新生儿补体经典途径（CH50、C3、C4和C5）活性是其母亲的50%～60%，生后3～6个月达到成人水平。旁路途径的各种成分发育更为落后，B因子和备解素仅分别为成人的35%～60%和35%～70%。未成熟儿补体经典和旁路途径均低于成熟儿。

（2）其他免疫分子：新生儿血浆纤连蛋白浓度仅为成人的1/3～1/2，未成熟儿则更低。未成熟儿甘露糖结合凝集素（mannose binding lectin，MBL）较成人低，生后10～20周达到足月新生儿水平。

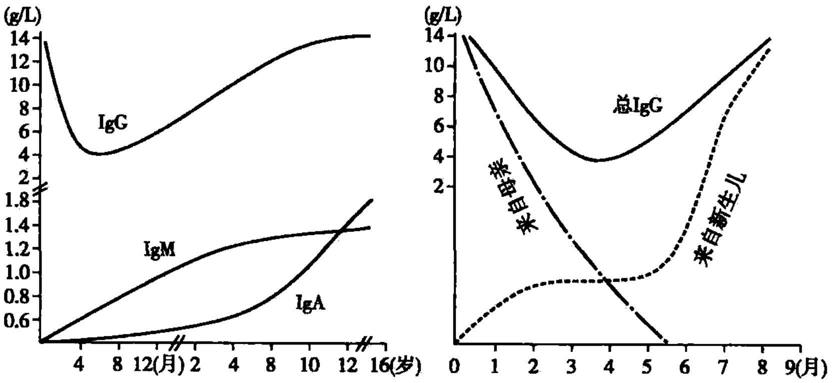


图9-2　免疫球蛋白的个体发育

（摘自杨锡强、易著文主编《儿科学》第六版，人民卫生出版社）

注：左图：IgG、IgM和IgA个体发育，由于母体IgG能通过胎盘，使出生时婴儿血清IgG水平甚高，随母体IgG消失，于生后3～5个月降至最低点，婴儿自身的IgG逐渐产生，大约于8～10岁时达成人水平。IgM和IgA出生时几乎为零，IgM发育最快，于6～8岁时达成人水平；IgA于11～12岁时接近成人浓度。右图：出生后9个月内婴儿血清IgG动态变化

表9-4 健康儿童血清免疫球蛋白含量（g/L）

年龄组	IgG	IgA	IgM
新生儿	5.190～10.790（8.490）	0.001～0.018（0.009）	0.018～0.120（0.069）
4m～	3.050～6.870（4.970）	0.110～0.450（0.280）	0.310～0.850（0.580）
7m～	4.090～7.030（5.560）	0.210～0.470（0.340）	0.330～0.730（0.530）
1y～	5.090～10.090（7.590）	0.310～0.670（0.490）	0.980～1.780（1.380）
3y～	6.600～10.39（8.240）	0.580～1.000（0.790）	1.100～1.800（1.450）
7y～	7.910～13.070（10.720）	0.850～1.710（1.280）	1.200～2.260（1.730）
12y～	8.270～14.170（11.220）	0.860～1.920（1.390）	1.220～2.560（1.890）

注：括号内为均数

（二）小儿免疫反应特点

1. 非特异免疫反应特点　小儿时期非特异性免疫功能尚未发育完善，随着年龄的增长逐渐成熟。新生儿和婴幼儿皮肤角质层薄嫩，易破损，屏障作用差。肠壁通透性高，胃酸较少，杀菌力低。婴幼儿期淋巴结功能尚未成熟，屏障作用较差。新生儿期各种吞噬细胞功能可呈暂时性低下，除了分娩过程缺氧原因外，与新生儿期缺乏血清补体、调理素、趋化因子有关。新生儿各补体成分均低于成人，其C1、C2、C3、C4、C7和备解素的浓度约为成人的60%，补体旁路激活系统的活性低下者更多。约在生后6～12个月补体浓度或活性才接近成人水平。

2. 特异性细胞免疫特点　胎儿的细胞免疫功能尚未成熟，因而对胎内病毒感染（巨细胞病毒）还不能产生足够的免疫力，故胎儿期可长期带病毒，甚或引致胎儿宫内发育畸形。出生时T细胞自身发育已完善，故新生儿的皮肤迟发型超敏反应在初生后不久即已形成，新生儿接种卡介苗数周后，结核菌素试验即呈阳性反应。但小于胎龄儿和早产儿的T细胞数量少，对有丝分裂原反应较低。早产儿至1月龄时T细胞数量可赶上足月儿，而小于胎龄儿要在1岁以后才赶上同龄正常儿。值得注意的是，新生儿及婴儿期CD_4^+标记的T_H相对较多，且以T_H2为主，CD_8^+细胞毒性/抑制性T细胞较少，CD_4^+/CD_8^+比值高达3～4。故T_H2类细胞功能相对亢进，其分泌的细胞因子占有相对优势。约2岁后CD_4^+/CD_8^+比值和T_H1、T_H2分泌的细胞因子水平才接近成人水平。

3. 特异性体液免疫特点　B细胞功能在胚胎早期即已成熟，但因缺乏抗原及T细胞多种信号的辅助刺激，新生儿B细胞产生抗体的能力低下，出生后随年龄增长特异性体液免疫才逐步完善。

第二节　原发性免疫缺陷病

免疫缺陷病（immunodeficiency disease，ID）是由免疫系统先天性发育障碍或后天损伤而致的一组综合征。临床表现为抗感染功能低下，反复发生严重的感染；或因（同时可伴有）免疫自身稳定和免疫监视功能异常，发生自身免疫性疾病、过敏症和某些恶性肿瘤。由遗传因素或先天性免疫系统发育不良造成的免疫功能障碍，称为原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiency disease，PID）。由后天因素（如感染、营养、疾病、药物等）引起的免疫功能障碍，称为继发性免疫缺陷病（secondary immunodeficiency disease，SID）或获得性（acquired）免疫缺陷病。

原发性免疫缺陷病（primary immunodeficieney diseases，PID）是一组由不同基因缺陷导致免疫系统功能损害的疾病，累及天然性免疫或获得性免疫应答。早期PID按疾病的临床表现、发生地点和发现者的名字命名，造成许多认识混乱。1970年世界卫生组织（WHO）在日内瓦正式组建专家委员会对PID进行命名和分类，此后WHO和与国际免疫协会（International Union of Immunological Societies，IUIS）联合组织专家每两年召开一次会议，讨论并更新PID命名和分类。2007年召开的免疫缺陷专题讨论会议（WHO-IUIS会议：Jeffrey ModeH基金会、美国国家过敏性和感染性疾病研究所参与）资料显示，近几年来，每年均有3～5种新的PID被发现。迄今共有约200种PID，其中150余种已明确致病基因。

【原发性免疫缺陷病的分类】 见表9-5。

表9-5　原发性免疫缺陷病的分类

分类	致病基因/或可能的发病机制
（1）联合免疫缺陷	
①T^-B^+重症联合免疫缺陷病（SCID）	包括γ链缺陷、JAK3缺陷、IL-17Ra缺陷、CD45缺陷、CD3δ/CD3ε/CD3ζ缺陷等
②T^-B^- SCID	重组活化基因（RAG1/2）缺陷、DCLREIC（Artemis）缺陷、腺苷脱氨酶（ADA）缺陷、网状系统发育不良
③Omenn综合征；④DNA连接酶Ⅳ缺陷；⑤Cernunnos蛋白/XLF缺陷；⑥CD40配体（CD40L）缺陷；⑦CD40缺陷；⑧嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）缺陷；⑨CD3γ缺陷；⑩CD8缺陷；⑪zata链相关蛋白（ZAP-70）缺陷；⑫Ca^{2+}通道缺陷；⑬主要组织相容性复合物（MHC）-Ⅰ类分子缺陷；⑭MHC-Ⅱ类缺陷；⑮Winged helix（nude）缺陷；⑯CD25缺陷；⑰信号传递与转录激活因子（STAT）5B缺陷	
（2）以抗体为主的缺陷	
①各种Ig严重降低、B细胞严重降低或缺失：	包括Btk缺陷、μ重链缺陷、λ5缺陷、Igα缺陷、Igβ缺陷、BLNK缺陷、胸腺瘤伴免疫缺陷、骨髓发育不良，等
②血清IgA和IgG降低伴B细胞正常或降低：	常见变异型免疫缺陷病（CVID）及免疫紊乱、可诱导共刺激分子（ICOS）缺陷、CD19缺陷，等
③血清IgA及IgG严重降低伴IgM正常或升高及B细胞数目正常：	包括CD40L缺陷、CD40缺陷、活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶（AID）缺陷、尿嘧啶-DNA转葡糖基酶（UNG）缺陷
④同种型或轻链缺陷伴B细胞数量正常：	包括Ig重链缺失、κ链缺陷、独立的IgG亚类缺陷、IgA缺陷伴IgG亚类缺陷、选择性IgA缺陷
⑤特异性抗体缺陷伴总Ig水平正常和B细胞数量正常	
⑥婴儿期暂时性低丙种球蛋白血症（B细胞数量正常）	
（3）其他明确定义的免疫缺陷	
①Wiskott-Aldrich综合征（WAS）	性连锁隐性（XL）遗传，WAS基因突变
②DNA修复缺陷	包括毛细血管扩张性共济失调综合征（AT基因突变）、毛细血管扩张性共济失调样疾病（MRE11突变）、Nijmegen断裂综合征（NBS1基因突变）、Bloom综合征（BLM基因突变）。均为常染色体显性（AR）遗传
③胸腺缺失（DiGeorge anomaly）	新突变或AR，90%患者由于邻近基因缺陷影响胸腺发育，部分表现为TBX1基因突变
④免疫-骨发育不良	包括软骨毛发发育不全（AR，RMRP基因突变）和Sehimke综合征（AR，SMARCALL基因突变）
⑤高IgE综合征（HIES）；⑥慢性皮肤黏膜念珠菌病；⑦肝静脉闭塞伴免疫缺陷；⑧Hoyerall-Hreidarsson综合征，等	
（4）免疫调节失衡性疾病	
①免疫缺陷伴色素减褪	包括Chediak-Higashi综合征，Griscelli综合征2、3型
②家族性嗜血淋巴组织细胞增生症（FLH）	包括穿孔素缺陷、Munc 13-D缺陷、突触融合蛋白11缺陷
③X连锁淋巴组织增生综合征（XLP）	包括XLP1、2
④自身免疫综合征	包括自身免疫性淋巴细胞增生综合征（ALPS）、自身免疫性多内分泌病伴念珠菌病和外胚层发育不良（APECED）、X连锁免疫失调、多内分泌腺病和肠病综合征（IPEX）
（5）吞噬细胞数量和（或）功能缺陷：	
①严重先天性粒细胞减少症；②Kostmann病；③周期性中性粒细胞减少症；④X连锁粒细胞减少/脊髓发育不良；⑤P14缺陷；⑥白细胞黏附缺陷（LAD）1型；⑦LAD 2型；⑧LAD3型；⑨Rac 2缺陷；⑩β肌动蛋白缺陷；⑪局限性幼年牙周炎；⑫Papillon-Lefèvre综合征；⑬特殊颗粒缺陷；⑭Shwachman-Diamond综合征；⑮X连锁慢性肉芽肿性疾病（CGD）；⑯常染色体CGD；⑰中性粒细胞G-6PD缺陷；等共26种	

续表

分类	致病基因/或可能的发病机制
（6）固有免疫缺陷	
无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷（EDA-ID），（B细胞κ轻链4基因增强因子抑制剂（IRAK4）缺陷，疣低丙种球蛋白感染先天性骨髓粒细胞缺乏综合征（WHIM），疣状表皮发育不良，1、2型单纯疱疹性脑炎	
（7）自身炎性反应性疾病	
家族性地中海热（MEFV）、肿瘤坏死因子受体相关的周期热综合征（TRAPS）、高IgD综合征、Muckle-Wells综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征（CIAS）、新生期多系统（NOMID）或婴儿期神经表皮关节（CINCA）综合征、非化脓性关节炎-脓皮病性坏疽-痤疮（PAPA）综合征、Blau综合征、慢性复发性多灶性骨髓炎及先天性红细胞生成异常性贫血（Majeed综合征）	
（8）补体缺陷	
C_{1q}、C_{1r}、C_{1s}、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_{7a}、C_{8a}、C_{8b}、C_9、C_1抑制物、I因子、H因子、D因子缺陷、备解素缺陷、补体受体3缺陷、CD59缺陷、阵发性睡眠性红细胞尿和甘露聚糖凝集素缺陷，等23种	

各种原发性免疫缺陷病的相对发生率为：B细胞缺陷（即单纯Ig或抗体缺陷，其中可能包括因T细胞辅助功能缺乏而致B细胞产生抗体能力下降的病例）最常见占50%。

【我国常见的几种PID】

1. 普通变异型免疫缺陷病（common variable immunodeficiency，CVID） 为一组病因不明，遗传方式不定，表现为Ig缺如的综合征，临床表现为年长儿或青年人反复呼吸道感染，包括鼻窦炎、肺炎和支气管扩张。也易患胃肠道感染和肠病毒性脑膜炎。外周淋巴结肿大和脾肿大，淋巴系统、胃肠道恶性肿瘤和自身免疫性疾病的发生率很高。血清IgG和IgA低下，IgM正常或降低，诊断依赖于排除其他原发性免疫缺陷病。B细胞数量可能减少，T细胞功能异常可能是致病的关键，如$CD4^+/CD8^+$细胞比率、IL-2、IL-5和IFNγ活性下降。

2. X-连锁无丙种球蛋白血症（X-Linked agammaglobulinaemia，XLA） IgM、IgG和IgA均明显下降或缺如，外周血B细胞极少或缺如。淋巴器官生发中心缺如，T细胞数量和功能正常。B细胞浆内Bruton酪氨酸激酶基因（btk）突变为其病因。感染症状轻重不一，易发生化脓性和肠道病毒感染。

3. 湿疹血小板减少伴免疫缺陷（Wiskott-Aldrich syndrome，WAS） 发病于婴幼儿期，临床表现为湿疹，反复感染和血小板减少。血小板体积小，血小板和白细胞膜表面唾液糖蛋白、CD43和gpIb不稳定。扫描电镜示淋巴细胞呈“光秃”状；T细胞和血小板细胞骨架异常，肌动蛋白成束障碍。免疫功能呈进行性降低：IgM下降，多糖抗原特异性抗体反应差，外周血淋巴细胞减少和细胞免疫功能障碍。淋巴瘤和自身免疫性血管炎发生率高。位于X染色体短臂的WAS蛋白（WASP）基因突变是本病的病因。

4. 慢性肉芽肿病：（chronic grannlomatous，CGD） 吞噬细胞细胞色素（NADPH氧化酶成分）基因突变，致使不能产生超氧根、单态氧和H_2O_2，其杀伤功能减弱，导致慢性化脓性感染，形成肉芽肿，尤见于淋巴结、肝、肺和胃肠道。病原菌为葡萄球菌、大肠杆菌、沙雷菌、奴卡菌和曲霉菌。CGD可为X-连锁遗传：细胞色素b558中的91KD链（$qp91^{phox}$）基因突变；也可为常染色体隐性遗传：细胞色素16基因$p22^{phox}$缺陷，或NADPH氧化酶$p67^{phox}$或$p47^{phox}$缺陷。

5. 严重联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficiency，SCID）

（1）T细胞缺陷，B细胞正常（T-B+SCID）：以X-连锁遗传最常见，其病因为IL-2，IL-4，IL-7，IL-9和IL-15的共有受体γ链（γc）基因突变所致。生后不久即发生严重细菌或病毒感染，多数病例于婴儿期死亡。

（2）T和B细胞均缺如（T-B-SCID）：均为常染色体隐性遗传。① RAG-1/-2缺陷：RAG-1或RAG-2基因突变，外周血T和B细胞计数均明显下降，于婴儿期发病；② 腺苷脱氨酶（ADA）缺陷：

ADA基因突变使ADA的毒性中间代谢产物累积，抑制T、B细胞增殖和分化。多数病例早年发生感染，极少数轻症在年长儿或成人发病；③ 网状发育不良（reticular dysgenesis）：为淋巴干细胞和髓前体细胞发育成熟障碍，外周血淋巴细胞、中性粒细胞和血小板均严重减少，常死于婴儿期。

第三节　继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病（SID）是指在出生后因其他疾病或某些理化因素所致的免疫功能障碍。继发性免疫缺陷可累及特异性细胞或体液免疫功能，亦可涉及中性粒细胞趋化、吞噬、杀菌功能及补体活性，常常特异性免疫功能和非特异性免疫功能同时受累，尤以中性粒细胞功能障碍为突出。继发性免疫功能缺陷多为暂时性。原发疾病治愈或致病因素消除后，免疫功能可恢复正常。

儿童恶性肿瘤的化疗和放疗，自身免疫性疾病及器官移植成功的患儿长期使用免疫抑制剂，是引起继发性免疫缺陷的重要原因。各种感染也能抑制机体免疫力。而在全球造成儿童继发性免疫缺陷的最重要原因是营养不良。

【继发性免疫缺陷病的常见原因】

（一）感染　急性病毒感染常常造成暂时性淋巴细胞数目下降及T细胞增殖反应降低。在发展中国家，麻疹病毒感染所致的儿童继发性免疫缺陷很常见，麻疹病毒感染常常和营养不良及其他反复感染相伴，构成恶性循环，对儿童健康威胁很大。严重细菌感染时，中性粒细胞趋化、杀菌功能受到抑制。分枝杆菌感染可导致T细胞免疫功能低下，因分枝杆菌胞壁成分对T细胞有抑制效应。疟原虫感染亦能抑制患儿的抗体反应，其抑制强弱与寄生虫抗原数量有关。

（二）免疫抑制治疗　放射线照射能直接抑制骨髓及其他淋巴器官免疫活性细胞的生成，并能抑制成熟免疫细胞的功能。器官移植和骨髓移植中广泛使用的环孢素等药物主要抑制T细胞功能，抑制其对抗原的处理和清除，影响IL-1、IL-2的生成以及IL-2受体的表达。环磷酰胺主要影响B细胞功能和抗体生成，亦能使T细胞生成减少。硫唑嘌呤抑制初次免疫应答，抑制抗体生成，甲氨蝶呤有抗炎作用，较大剂量则抑制抗体反应。糖皮质激素是较强的免疫抑制剂，主要抑制特异性免疫功能，目前临床有滥用倾向，应引起重视。抗淋巴细胞球蛋白和T细胞抗体已用于治疗原发性再生障碍性贫血，移植的抗宿主病及器官抑制排斥反应，B细胞抗体也已用于治疗B淋巴细胞增殖性疾病。这些药物可以造成长期的淋巴细胞减少及抗体反应抑制。而阿司匹林等非甾体抗炎药和儿茶酚胺药物则抑制中性粒细胞功能。

（三）营养不良　营养不良能够影响到机体的各个免疫环节。蛋白质－能量营养不良作为程度最重的营养不良广泛影响免疫系统。营养不良患儿对结核菌、麻疹病毒及卡氏肺囊虫等病原体易感性增加。

单一营养成分锌、铁、维生素A、维生素D及维生素B族缺乏和亚临床缺乏，亦能引致继发性免疫功能低下（表9-6）。如维生素A缺乏可导致自然杀伤细胞活性下降、淋巴细胞萎缩、CD_4 T细胞减少、B细胞产生抗体能力下降、黏膜局部免疫反应减弱、总IgA和分泌型IgA抗体生成减少。锌缺乏造成细胞毒性T细胞活性下降，巨噬细胞吞噬杀菌能力减低，B细胞产生抗体能力下降，皮肤粘膜功能受损。缺铁患儿的淋巴细胞增殖反应减弱，IL-6和IL-4活性下降，中性粒细胞杀菌能力减低和B细胞功能障碍。

（四）其他　肾病综合征可因大量蛋白尿致低蛋白血症，使患儿对肺炎球菌等致病菌的易感性增加。尿毒症致中性粒细胞趋化功能受损。长期行血液透析者，则可发生中性粒细胞减少，吞噬及杀菌力降低。糖尿病患儿多存在中性粒细胞趋化功能障碍。渗出性肠病如原发性肠吸收不良综合征、肠瘘或畸形、肠结核、炎症性结肠炎等，可使大量蛋白质及其他营养等从肠道丢失，导致严重营养障碍。儿童患白血病、何杰金病和淋巴瘤时，细胞免疫功能低下，体液免疫功能大致正常。脾切除术后可致IgM缺乏，易发生败血症等细菌感染。

表9-6　各种维生素和微量元素缺乏引起的免疫功能缺陷

营养素缺乏	免疫功能缺陷			
	T细胞	B细胞	巨噬细胞	中性粒细胞
维生素A	+++	+++		
维生素B		++		
维生素B_6	+++	+++		
维生素B_{12}	++	+		++
生物素		+++		
泛酸		+++		
叶酸	++	+++		
维生素C			++	++
维生素D		++		
维生素E	++	++	++	
烟酸		++		
锌	+++		+	
铁	+++	+		+++
铜	* +		*++	*++
镁		*+		
硒	++		++	

导致继发性免疫缺陷病的因素见表9-7。

【临床表现和治疗】

继发性免疫缺陷病的临床表现与原发性免疫缺陷病大致相同，但程度往往轻于后者，治疗效果也较好。反复感染是突出表现，并发肿瘤与自身免疫性疾病的机会相对较少。继发性免疫缺陷病的治疗原则是治疗原发性疾病，去除诱发因素和对症治疗。

表9-7　导致继发性免疫缺陷病的因素

1.营养紊乱	蛋白质—热能营养不良，铁缺乏症，锌缺乏症，维生素A缺乏症，肥胖症
2.免疫抑制剂	放射线，抗体，糖皮质激素，环孢菌素，细胞毒性药物，抗惊厥药物
3.遗传性疾病	染色体异常，染色体不稳定综合征，酶缺陷，血红蛋白病，张力性肌萎缩症，先天性无脾症，骨骼发育不良
4.肿瘤和血液病	组织细胞增生症，类肉瘤病，淋巴系统肿瘤，白血病，霍杰金病，淋巴组织增生性疾病，再生障碍性贫血
5.新生儿感染	细菌感染，霉菌感染，病毒感染，寄生虫感染
6.其他	糖尿病，蛋白质丢失性肠病，肾病综合征，尿毒症，外科手术和外伤

第四节　免疫缺陷病的诊断与治疗

原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷病临床表现因病因不同极为复杂，但具有共同特点是，易反复感染且难以治愈，易发生恶性肿瘤和自身免疫性疾病。免疫缺陷病诊断应包括：①是否有免疫缺陷；②原发性抑或继发性，持续性抑或暂时性；③免疫系统缺陷的部位与程度。诊断主要依据病史、体检和相应辅助检查。

【诊断】

（一）病史

1.感染病史　严重的反复或持续感染强烈提示免疫缺陷存在。应着重了解下列病史要点：①发

病年龄：一般来说，发病年龄越早，免疫缺陷越严重；②感染部位：重要脏器的严重感染如脑膜炎、器官脓肿、脓毒败血症、迁延性肺炎等，常提示免疫缺陷存在；③感染的病原微生物种类：体液免疫、吞噬细胞或补体缺陷者，易患细菌性感染，并以化脓性细菌为主。细胞免疫缺陷者则为病毒、真菌和原虫等多种病原引起的感染；④发病时间：抗体为主的免疫缺陷一般在生后6个月才发生反复感染。

2. 预防接种史　特别注意活疫苗接种后是否发生疫苗病，如卡介苗。

3. 家族史　许多原发性免疫缺陷病为常染色体隐性遗传或X性连锁遗传，家系调查重点采集关于感染、免疫缺陷和恶性肿瘤的家族史。

（二）体格检查和X线检查

在系统的体格检查同时，重点注意以下几个方面：皮肤疤痕、湿疹、瘀斑和紫癜，真菌感染、毛细血管扩张，寻找可扪及的淋巴组织，明确有无扁桃体肿大。胸部X线检查应注意是否有胸腺影。

某些原发性免疫缺陷病的特殊表现见表9-8。

表9-8　某些原发性免疫缺陷病的特殊表现

特殊临床表现	PID诊断
0～6个月	
低钙血症、先心病、面部畸形	胸腺发育不全
脐带延迟脱落，白细胞↑，反复感染	白细胞粘附功能缺陷
腹泻、肺炎、鹅口疮、体重不增	SCID
皮肤斑丘疹、秃发、淋巴结肿大	SCID伴移植物抗宿主反应
血便，中耳炎、湿疹	WAS
口腔溃疡，中性粒细胞↓，反复感染	高IgM综合征
7个月～5岁	
严重进行性传染性单核细胞增多症	X连锁淋巴组织增生症
口服灰髓炎活疫苗发生软瘫	XLA
反复葡萄球菌皮肤或全身感染	高IgE综合征
慢性鹅口疮，甲萎缩，内分泌病	慢性皮肤粘膜念珠菌病
短臂，毛发细柔，严重水痘	软骨毛发发育不良伴短臂侏儒
眼部及皮肤白化症，反复感染	Chediak-Higashi综合征
淋巴结肿大，皮炎，肺炎，骨髓炎	慢性肉芽肿病
5岁～成人	
进行性皮肌炎伴慢性肠病毒脑炎	XLA
反复呼吸道感染，神经系统进行性变，共济失调	抗凝血酶缺陷
复发性耐瑟菌脑膜炎	补体C_6、C_7或C_8缺乏
复发性呼吸道感染，吸收不良，脾肿大，自身免疫病	CVID

（三）辅助检查

免疫功能的实验室检查是诊断免疫缺陷病的主要手段。对临床提示免疫缺陷病的患者应先做筛查试验。如果筛查试验结果不正常或模糊不清，宜做进一步免疫检查（表9-9）。

【治疗原则】

（一）治疗原则　包括①保护性隔离病人，减少接触感染源；②伴有免疫缺陷的病人，禁止接种活疫苗，以防发生严重疫苗性感染；③一般不做扁桃体切除术和淋巴结切除术，禁忌做脾切除术，免疫抑制类药物应慎用；④使用抗生素以清除细菌、真菌感染；⑤根据免疫缺陷类型给予替代疗法或免疫重建。

表9-9 不同类别原发性免疫缺陷病的实验室检查

类 别	检查项目	临床表现	
		感 染	其 他
抗体缺陷	免疫球蛋白定量（IgG、IgA、IgM） 同凝集素，嗜异凝集素 特异性抗体反应 B细胞计数 B细胞Ig亚型	鼻窦炎、肺部感染（化脓性细菌、病毒）胃肠道感染（肠道病毒、贾第虫）	自身免疫性疾病（自身抗体、炎性肠病）
细胞免疫缺陷	淋巴细胞计数 迟发型超敏试验 胸部胸腺影X线片 T细胞亚群（CD4、CD8） 细胞因子测定	肺炎（化脓性细菌、卡氏肺孢子虫、病毒）；胃肠道感染（病毒）；皮肤、黏膜感染（真菌）	
补体缺陷	溶血性补体（CH50）总量：测量补体活性C_3、C_4水平	败血症（链球菌、肺炎球菌、奈瑟菌等）	自身免疫性疾病（系统性红斑狼疮、肾小球肾炎）
吞噬细胞缺陷	白细胞计数和分类 四唑氮蓝（NBT）试验 趋化、黏附和聚集性分析细胞吞噬和杀菌能力分析	皮肤、网状内皮系统感染（葡萄球菌、肠道细菌、真菌、分枝杆菌）	

已确诊为T细胞缺陷患儿不宜输新鲜血制品，以防发生移植物抗宿主反应（GVHR），必须输血或新鲜血制品时，应先用射线（2000 ~ 3000rad）处理，血制品还要严格筛查HBV和HIV，以防血源性感染。

卡氏肺囊虫性肺炎（pneumocyties carinii pneumonia，PCP）是细胞免疫缺陷患儿和HIV感染重要的并发症，当$CD4^+$细胞数1岁内 < 1500/ul，或任何年龄组$CD4^+$细胞占总淋巴细胞 < 25%时，均应预防PCP感染。

（二）应用免疫制剂 约80%的原发性免疫缺陷病患者伴有IgG或其他抗体缺乏，补充Ig是最常见的治疗措施。对血清Ig含量低于2.5g/L的患者，应给予人丙种球蛋白制剂静脉滴注，剂量为每月0.3 ~ 0.5g/kg。其他替代治疗包括特异性免疫血清，输白细胞、细胞因子（转移因子、胸腺素、各类淋巴因子），以提高机体的免疫功能。

（三）免疫重建 通过胸腺移植、骨髓移植、造血干细胞移植和胎肝移植，以重建免疫功能；对某些原发性免疫缺陷病可缓解病情，甚至是唯一的治愈措施。胎儿胸腺组织移植是将16周以内的胚胎胸腺植于腹膜下或皮下，用于治疗细胞免疫缺陷病，尤其是胸腺发育不全症。胎儿胸腺移植后很快（常在数天内）出现胸腺重建的表现，并持续存在。

干细胞移植包括脐血干细胞移植和外周血干细胞移植。脐血富含造血干细胞，可作为原发性免疫缺陷病患儿免疫重建的干细胞重要来源。外周血干细胞移植是将$CD34^+$细胞分离，在体外无菌扩增或定向培养后，再静脉输注患儿，目前尚处于实验阶段。

骨髓移植包括同种异体同型合子骨髓移植、同种异体半合子骨髓移植和无关供体骨髓移植，应根据患儿病情和具体情况选定。

（四）基因治疗 某些原发性免疫缺陷病为单基因缺陷所致，一些突变位点已经明确，从而为未来基因治疗奠定了基础。将正常的目的基因片段整合到患儿干细胞基因组内（基因转化），被目的基因转化的细胞经过有丝分裂，使转化的基因片段能在患儿体内复制而持续存在，并发挥功能。理论上讲，凡骨髓移植成功的疾病均是基因治疗的指征。

第五节　风　湿　热

风湿热（rheumatic fever）是A组溶血性链球菌咽峡炎后的免疫性炎性疾病，特征是累及心脏、关节、中枢神经系统、皮肤及皮下组织等各器官，其中以心脏的非化脓性炎症最为常见和严重。急性重症风湿热可导致患儿死亡，慢性反复发作可形成风湿性心脏瓣膜病变。风湿热目前仍为儿童获得性心脏病最重要的病因之一。本病学龄儿童多见，3岁以下罕见，6～15岁是高峰发病年龄。四季均可发病，以冬春季多见，无性别差异。

【病因和发病机制】　风湿热是A组乙型溶血性链球菌咽峡炎后的自身免疫性疾病，约0.3%～3%由该菌引起的咽峡炎患儿，在发病1～4周后发生风湿热。其他链球菌或细菌均证明与风湿热的发病无关。风湿热的发病与A组乙型溶血性链球菌的特殊结构成分和细胞外产物有关。A组乙型溶血性链球菌的荚膜透明质酸与人体关节滑膜有共同抗原；细胞壁外层蛋白质中M蛋白和M相关蛋白、中层多糖中N-乙酰葡糖胺和鼠李糖均与人体心肌和心瓣膜有共同抗原；其细胞膜的蛋白与人体心肌肌膜和丘脑下核、尾状核之间亦有共同抗原。这样链球菌感染后，机体产生抗链球菌抗体，一方面可清除链球菌起保护作用，另一方面可与人体组织产生免疫交叉反应导致器官损害。链球菌抗原的分子模拟是风湿热发病的主要机制，链球菌抗原与抗链球菌抗体还可以形成循环免疫复合物在人体关节滑膜、心肌、心瓣膜等沉积，激活补体成分产生炎性病变。宿主的遗传易感性或免疫应答性改变在风湿热发病机制中起一定作用。

【病理】

（一）变性渗出期　受累部位如心脏、关节、皮肤等结缔组织变性和水肿，淋巴细胞和浆细胞浸润；心包膜纤维素性渗出，关节腔内浆液性渗出。本期持续约1个月。

（二）增生期　本期特点为风湿小体（Aschoff小体）的形成。Aschoff小体是血管周围的局灶性胶原纤维素样坏死，外周有淋巴细胞、浆细胞和巨大的多核细胞（风湿细胞）的浸润。Aschoff小体广泛分布于肌肉及结缔组织，好发部位为心肌、心瓣膜、心外膜、关节处皮下组织和腱鞘，是诊断风湿热的病理依据，表示风湿活动。本期持续约3～4个月。

（三）硬化期　Aschoff小体中央变性和坏死物质被吸收，炎症细胞减少，纤维组织增生和瘢痕形成；心瓣膜增厚形成瘢痕，本期约持续2～3个月。此外，大脑皮层、小脑、基底核可见散在非特异性细胞变性。

【临床表现】　风湿热临床表现轻重不一，取决于疾病侵犯部位和程度。风湿热仅发生于上呼吸道链球菌感染后，潜伏期1周至数周；活动期如不经治疗，一般发作不超过6个月；如不进行预防，可以反复周期性发作。该病多呈急性起病，亦可为隐匿性进程，其临床表现主要为心脏炎、关节炎、舞蹈症、皮下小结和环形红斑；发热和关节炎是最常见的主诉。

（一）一般表现　发热、热型不规则、精神不振、乏力、面色苍白、多汗、鼻出血、腹痛等。

（二）心脏炎　占40%～50%，以心肌炎和心内膜炎多见，亦可发生全心炎，轻者症状不明显，重者可导致心力衰竭，甚至死亡。

1. 心肌炎　心率增快，心率与体温不成比例，入睡后心率仍增快；心界扩大，心音减弱，可闻及奔马律，心尖区可闻吹风样收缩期杂音；ECG示P-R间期延长、S-T段下移及T波平坦或倒置，或有心律失常。

2. 心内膜炎　以二尖瓣受累最常见，主动脉瓣次之。心尖部可闻及二尖瓣关闭不全所引起的吹风样收缩期杂音，向腋下传导，以及二尖瓣相对狭窄所引起的舒张中期杂音；主动脉瓣关闭不全时胸骨左缘第3肋间可闻及叹气样舒张期杂音（见书后彩图9-3）。

3. 心包炎　患儿有心前区疼痛，积液量少时心底部听到心包摩擦音；积液量多时，心音遥远，有颈静脉怒张、肝脾肿大等心包填塞征表现；ECG示低电压，广泛S-T段抬高，以后S-T段下降和

T波平坦或倒置。临床上有心包炎表现者，提示心脏炎严重，易发生心力衰竭。

（三）关节炎 见于50%～60%患儿，为游走性多关节炎，以膝、踝、肘、腕等大关节为主，局部红肿热痛，活动受限。经治疗后关节炎可完全治愈，不留畸形。

（四）舞蹈病 占风湿热患儿的3%～10%，也称Sydenham舞蹈病。常在溶血性链球菌咽峡炎后1～6个月出现。多见于女孩，累及锥体外系，其特征为面部和四肢肌肉的不自主、无目的的快速运动，如伸舌、歪嘴、皱眉、挤眼、耸肩、缩颈、语言障碍、书写困难、微细动作不协调，在兴奋或注意力集中时加剧，入睡后即消失。病程3个月左右。

（五）皮肤症状

1. 皮下小结 见于5%～10%的风湿热患儿，常伴发严重心脏炎，起病后数周才出现，经2～4周消失；小结呈圆形，质硬、无压痛、可活动、米粒至花生米大小，分布于肘、腕、膝、踝等关节伸侧，以及枕部、前额头皮、脊柱脊突处。

2. 环形红斑 见于2%～5%患儿，位于躯干及四肢近端屈侧，呈环形、半环形红斑，受热时明显，环内皮肤正常，边缘呈匐行性轻微隆起，直径约2.5cm左右。呈一过性，或时隐时现呈迁延性，可持续数周。

【辅助检查】

1. 血象 风湿热活动期白细胞计数增高伴核左移，常有轻度贫血，血小板计数正常。

2. 急性炎症相关的检查项目 血沉增快、C-反应蛋白（CRP）阳性、α_2-球蛋白增高、粘蛋白增高等。

3. 抗链球菌抗体测定 抗链球菌溶血素O（ASO）升高，或链球菌激酶（ASK）或抗脱氧核糖核酸酶B升高。单项抗体检测阳性率约为80%，二者合用阳性率可高达90%以上。

4. 免疫球蛋白及补体测定 IgG、IgA升高，C3可升高。

5. ECG 可见P-R间期延长、Ⅱ度Ⅰ型房室传导阻滞、ST-T变化、非阵发性结性心动过速、房室肥大等。

6. X线胸片 肺纹理可增加，心影正常或增大。

7. 超声波检查 确诊有无心包积液和心内膜炎心脏瓣膜损害，并可判断房室肥大、左室收缩和舒张功能。

【诊断和鉴别诊断】 风湿热的诊断有赖于临床表现和实验室检查的综合分析；1992年修改的Jones诊断标准（表9-10）包括3个部分，即主要临床表现、次要临床表现和链球菌感染证据。在确定链球菌感染证据的前提下，有两项主要表现或一项主要表现伴两项次要表现即可作出诊断。

（一）诊断标准

由于风湿热临床表现错综复杂，近年不典型和轻型病例增多。两项主要表现者已不多见，加之链球菌感染的证据有时较难确定，故硬性遵循此标准易造成诊断失误。因此，只有综合分析全部临床资料、必要时长期追踪观察，方能提高确诊率。

（二）风湿热活动性指标 确诊风湿热后，应尽可能明确发病类型、判断是否存在心脏损害、确定是否存在风湿热活动。

表9-10 风湿热的Jones诊断标准

主要表现	次要表现	链球菌感染证据
心脏炎	发热	近期猩红热病史
游走性多发性关节炎	关节痛	咽试培养阳性
舞蹈病	风湿热既往史	快速链球菌抗原试验阳性
环形红斑	血沉增快、CRP阳性	抗链球菌抗体滴度升高
皮下小结	P-R间期延长	

注：主要表现为关节炎者，关节痛不再作为次要表现；主要表现为心脏炎者，P-R间期延长不再作为次要表现

以下三种情况提示风湿活动的持续存在：①体温不能恢复正常，体重不增加，易疲劳；②脉搏快，心率不正常，易有变化；③血沉增快，C-反应蛋白阳性，抗链球菌抗体滴度不下降或中性粒细胞计数增高。

（三）鉴别诊断 风湿热需与下列疾病进行鉴别：

1. 与发热疾病鉴别 应注意与急性白血病、幼年类风湿关节炎、结核病、系统性红斑狼疮以及链球菌感染后状态相鉴别。如急性白血病除发热、骨关节疼痛外，有贫血、出血倾向、肝、脾及淋巴结肿大。周围血片可见幼稚白细胞，骨髓检查可予鉴别。幼年类风湿关节炎常伴发热和关节炎，主要侵犯小关节，常呈对称性，并致关节畸形，心脏损害以及心包积液多见。心脏瓣膜很少累及。少数结核病患者可有低热，关节痛，血沉增快等类似风湿热的临床表现，但结核病患者有结核中毒症状，同时体内有结核灶，可资鉴别。系统性红斑狼疮多见于年长女孩及青年女性，面部有蝶形红斑，肾脏较易受累，实验室检查可有贫血、白细胞减少、蛋白尿、管形尿。血抗核抗体及抗双链DNA（ds-DNA）阳性更有鉴别意义。链球菌感染后状态（链球菌感染综合征）是急性链球菌感染的同时或以后的2～3周内，出现发热、无力、关节痛并可伴有关节轻度红肿。但心脏无明显改变，亦无环形红斑和皮下小结，血沉虽可增快，但一般经抗生素控制感染后，症状即可消失，实验室检查亦恢复正常。

2. 与其他心脏病和病毒性心肌炎鉴别 应与感染性心内膜炎相鉴别。如先天性心脏病或风湿性心瓣膜病合并感染性心内膜炎时，常表现为贫血、脾肿大、皮肤淤斑或其他栓塞症状，血培养可获阳性结果，超声心动图可看到心瓣膜或心内膜有赘生物病毒性心肌炎较少发生心内膜炎，心脏杂音不明显，较多出现过早搏动等心律失常。实验室检查可发现病毒感染证据。

3. 关节炎的鉴别 见表9-11。

表9-11 各型小儿关节炎特点

特征	幼年类风湿关节炎	风湿热	系统性红斑狼疮	白血病	川崎病
性别	依分型而定	男＝女	女＞男	男＝女	男＝女
年龄	2～16岁	5～15岁	10～20岁	2～10岁	＜4岁
关节痛	有	有	有	有	有
晨僵	有	无	有	无	无
皮疹	淡红色斑丘疹	环形、半环形红斑	蝶形、盘状	无	弥漫性斑丘疹
单/少关节	50%	无	有	有	晚发
多关节	有	有	有	有	有
小关节	有	无	有	有	无
颞颌关节	罕见	无	无	无	无
眼睛疾病	虹膜睫状体炎	无	葡萄膜炎/视网膜炎	无	结膜炎 葡萄膜炎
白细胞总数	增加	正常到增加	下降	增加或嗜中性细胞减少 未成熟细胞（±）	增加
ANA	阳性50%	阴性	阳性	阴性	阴性
类风湿因子	阳性10%	阴性	阳性	阴性	阴性
其他实验室检查		↑ASO	补体下降	骨髓检查阳性结果	血小板增加 免疫复合物↑
侵蚀性关节炎	有	无，罕见	无，罕见	无	无
其他临床表现	发热浆膜炎	心脏炎，皮下结节，舞蹈症	蛋白尿 浆膜炎	血小板减少症	发烧，淋巴结肿大；手足口腔病变

【治疗】

1. 休息　急性期应卧床休息2周，若无心脏受累，可逐渐恢复活动，2周后达正常活动水平；心脏炎无心脏扩大患儿，应绝对卧床休息4周后，逐渐于4周内恢复正常活动；心脏炎伴心脏扩大患儿，应卧床休息6周，再经6周恢复至正常活动水平；心脏炎伴心力衰竭患儿则应绝对卧床休息至少8周，然后在3个月内逐渐增加活动量。

2. 控制链球菌感染　大剂量青霉素（480万U/d～960万U/d）静脉滴注，持续2～3周；青霉素过敏者可改用其他有效抗生素如红霉素等以彻底清除链球菌感染。

3. 抗风湿治疗　心脏炎时宜早期使用糖皮质激素治疗，关节炎患儿可用水杨酸制剂。常用阿司匹林80～100mg/（kg·d），最大量≤3g/d，分次口服，症状控制后逐渐减至半量，持续4～6周；应密切观察阿司匹林不良反应，如恶心、呕吐、消化道出血、酸碱失衡等，合适血药浓度为0.2～0.25g/L。泼尼松剂量2mg/（kg·d），分次服用，最大剂量≤60mg/d，2周后逐渐减量，总疗程8～12周。用药期间应进低盐饮食，预防感染。

4. 对症治疗　有充血性心力衰竭应加用地高辛，剂量宜偏小，采用维持量法；并加用卡托普利、呋噻米和螺内酯；注意限制液体入量；纠正电解质紊乱。舞蹈病患儿应给予巴比妥类或氯丙嗪等镇静剂。关节肿痛时应予制动。

【预防】

1. 预防风湿复发　应用长效青霉素（benzathine penicilline）120万单位深部肌注，每月1次，青霉素过敏患儿可改用红霉素等其他抗生素口服，每月口服1周，分次服用；预防期限不得少于5年，有心脏炎者应延长至10年或至青春期后，有严重风湿性心脏病者，宜作终身药物预防。

2. 预防细菌性心内膜炎　风湿热或风湿性心脏病患儿，当拔牙或行其他手术时，术前、后应给予抗生素静脉滴注预防细菌感染。

第六节　幼年特发性关节炎

幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童时期常见的结缔组织病，以慢性关节炎为其主要特征。除关节炎症和畸形外，常有不规则发热、皮疹、肝脾及淋巴结肿大、胸膜炎及心包炎等全身症状和内脏损害。多数预后良好，少数可导致关节永久损害和慢性虹膜睫状体炎，是造成小儿致残的首要原因。

本病临床表现差异很大，可分为不同类型，故有许多不同命名，如Still's病，幼年慢性关节炎（juvenile chronic arthritis，JCA），幼年关节炎（juvenile arthritis，JA）等。为了便于国际间协作，国际风湿病学联盟将儿童时期不明原因的关节肿胀并持续6周以上的关节炎，定名为幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）。此分类标准已逐渐取代原有的美国应用的幼年类风湿关节炎和欧洲应用的幼年慢性关节炎这两个分类标准。

【病因及发病机制】　病因尚不清楚，可能与多种因素如感染、免疫及遗传有关。

（一）感染因素　已有许多关于病毒（细小病毒B19、风疹病毒、EB病毒等）、细菌（分支杆菌、链球菌、褥疮杆菌等）和支原体感染与本病发病相关的报道。如在JRA患者关节液中对结核杆菌抗原反应的T细胞克隆增殖，患者关节滑膜组织表达高水平的热休克蛋白（HSP）60，与分枝杆菌HSP60中的180～188位氨基酸组成的序列有相似表位，而认为分枝杆菌HSP激活的T细胞，也能与关节组织发生反应，引起关节组织的自身免疫性损伤。另有报道，JRA患者关节滑膜可分离出微小病毒B19的VP1抗原，血清B19-DNA阳性率显著高于对照组。但尚未能在流行病学上证实这些感染是诱发本病的直接原因。

（二）免疫因素　支持本病为自身免疫反应的证据有：①部分病例血清中存在抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF，即抗自身变性IgG抗体）或隐蔽型类风湿因子等自身抗体；②关节炎滑液中亦

发现类风湿因子和抗核抗体；关节炎滑液中总补体下降，$CD4^+$细胞减少，而在滑膜组织中$CD4^+$细胞增加。③外周血$CD4^+$T细胞克隆增殖，但存在IL-2受体表达缺陷。外周血及关节滑液炎性细胞因子明显增多，尤以TH_1类细胞因子为著。上述提示本病与免疫功能异常密切相关。

（三）遗传因素　很多资料证实JIA具有遗传学背景，研究最多的是人类白细胞抗原（HLA），具有HLA-DR4（特别是DR1*0401）、DR8（特别是DRB1*0801）和DR5（特别是DR1*1104）位点者是JIA的易发病人群。其他与JIA发病有关的HLA位点为HLA-DR6，HLA-A2等。也发现一些HLA位点与抗JIA发病有关某些免疫缺陷病如低丙球蛋白血症、选择性IgA缺乏症及先天性低补体血症易患本病。此外环境因素如潮湿与气候变化、心理刺激都可成为本病诱因。

综上所述，JIA的发病机制可能为：各种感染性微生物的特殊成分作为外来抗原，作用于具有遗传学背景的人群，激活免疫细胞，通过直接损伤或分泌细胞因子、自身抗体触发异常免疫反应，引起自身组织的损害和变性。尤其是某些细菌、病毒的特殊成份（如HSP）可作为超抗原，直接与具有特殊可变区β链（Vβ）结构的T细胞受体（TCR）结合而激活T细胞，激发免疫损伤。自身组织变性成份（内源性抗原）如变性IgG或变性的胶原蛋白，也可作为抗原引发针对自身组织成份的免疫反应，如小血管壁的炎症、滑膜增殖和软骨损坏等，进一步加重免疫损伤。

【病理】　病理变化主要见于关节，全身其他部位的结缔组织亦可累及。

关节内滑膜首先受累，早期充血、水肿及淋巴组织浸润，继而增厚呈绒毛状，逐渐形成肉芽组织。炎症继续发展，关节囊外层的纤维组织及附近的肌腱、腱鞘均发炎。关节软骨边缘的滑膜形成血管翳，炎性肉芽组织向软骨浸润，逐渐覆盖整个软骨面，致使软骨不能从滑膜囊液中吸取营养而形成软骨表面溃疡。同时软骨下近骨端的骨髓内亦有淋巴细胞浸润和肉芽组织形成，附着于骨干端的关节软骨剥离，造成关节软骨缺乏营养供应而完全破坏，关节腔变窄，最后软骨面的肉芽组织纤维化甚至骨化，将上下关节面融合而形成纤维化或骨强直，关节囊和韧带也可被肉芽组织侵袭。亦可有皮下结节、虹膜睫状体炎、浆膜炎、小动脉炎和脏器淀粉样变等病理改变。

【JIA的分类及临床表现】

（一）幼年特发性关节炎分类　见表9-12。

（二）各型幼年特发性关节炎的定义及临床特点

1. 全身型关节炎（systemic JIA）任何年龄皆可发病，但大部分起病于5岁以前。

（1）定义：每日发热至少2周以上，伴有关节炎，同时伴随以下（2）～（5）项中的一项或更多症状。

（2）短暂的、非固定的红斑样皮疹。

（3）淋巴结肿大。

（4）肝脾肿大。

表9-12　幼年特发性关节炎分类与美国和欧洲分类的比较

美国风湿病学会（ACR）	欧洲风湿病联盟（EULAR）	国际风湿病联盟（ILAR）
幼年类风湿关节炎（JRA）	幼年慢性关节炎（JCA）	幼年特发性关节炎（JIA）
全身型	全身型	全身型
多关节炎型	多关节炎型JCA	多关节炎型（RF阴性）
少关节炎型	幼年类风湿关节炎	多关节炎型（RF阳性）
	少关节炎型	少关节炎型
		持续型
		扩展型
	银屑病性关节炎（JpsA）	银屑病性关节炎
	幼年强直性脊柱炎（JAS）	与附着点炎症相关的关节炎
		其他关节炎

（5）浆膜炎：如胸膜炎及心包炎。

（6）应排除下列情况：①银屑病患者；②8岁以上HLA-B27阳性的男性关节炎患儿；③家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）；④两次类风湿因子阳性，两次间隔为3个月。

本型的发热呈弛张高热，每天体温波动在36～40℃。其皮疹特点为随体温升降而出现或消退。关节症状主要是关节痛或关节炎，发生率在80%以上，为多关节炎或少关节炎，常在发热时加剧，热退后减轻或缓解。关节症状既可首发，又可在急性发病数月或数年后才出现。部分有神经系统症状。

2. 多关节型，类风湿因子阴性（polyarticular JIA，RF negative）

（1）定义：发热最初6个月5个关节受累，类风湿因子阴性。

（2）应排除下列情况：①银屑病患者；②8岁以上HLA-B27阳性的男性关节炎患儿；③家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）；④两次类风湿因子阳性，两次间隔为3个月；⑤全身型JIA。

本型任何年龄都可起病，但起病有两个高峰，即1～3岁和8～10岁。女孩多见。受累关节≥5个，多为对称性。大小关节均可受累。颞颌关节受累时可致张口困难，小颌畸形。约有10%～15%患者最终出现严重关节炎（彩图9-4）。

3. 多关节型，类风湿因子阳性（polyarticular JIA，RF positive）

（1）定义：发热最初6个月5个关节受累，类风湿因子阳性。

（2）应排除下列情况：①银屑病患者；②8岁以上HLA-B27阳性的男性关节炎患儿；③家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）；④全身型JIA。

本型发病亦以女孩多见。多于儿童后期起病，本型临床表现基本上与成人RA相同。关节症状较类风湿阴性组为重，后期可侵犯髋关节，最终约半数以上发生关节强直变形而影响关节功能。除关节炎表现外，可出现类风湿结节（图9-5）。

4. 少关节型（oligoarticular JIA）

（1）定义：发病最初6个月1～4个关节受累。疾病又分两个亚型，①持续性少关节型JIA：整个疾病过程中关节受累均在4个以下；②扩展型少关节型JIA：在疾病发病后6个月发展成关节受累≥5个，约20%患儿有此情况。

（2）应排除下列情况：①银屑病患者；②8岁以上HLA-B27阳性的男性关节炎患儿；③家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）；④两次类风湿因子阳性，两次间隔为3个月；⑤全身型JIA。

本型女孩多见，起病多在5岁以前。多为大关节受累，膝、踝、肘或腕等大关节为好发部位，常为非对称性（彩图9-6）。虽然关节炎反复发作，但很少致残。约20%～30%患儿发生慢性虹膜睫状体炎而造成视力障碍、甚至失明（图9-7）。

5. 与附着点炎症相关的关节炎（enthesitis related JIA，ERA）

（1）定义：关节炎合并附着点炎或关节炎或附着点炎症，伴有以下情况中至少2项：①骶髂关节压痛或炎症性腰骶部及脊柱疼痛，而不局限在颈椎；②HLA-B27阳性；③8岁以上的男性患儿；④家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）。

（2）应排除下列情况：①银屑病患者；②两次类风湿因子阳性，两次间隔为3个月；③全身型JIA。

本型以男孩多见，多于8岁以上起病。四肢关节炎常为首发症状，但以下肢大关节如髋、膝、踝关节受累为多见，表现为肿、痛和活动受限。

骶髂关节病变可于病初发生，但多数于起病数月至数年后才出现。典型症状为下腰部疼痛，初为间歇性，数月或数年后转为持续性，疼痛可放射至臀部，甚至大腿。直接按压骶髂关节时有压痛。随着病情发展，腰椎受累时可致腰部活动受限，严重者病变可波及胸椎和颈椎，使整个脊柱呈强直状态。在儿童常只有骶髂关节炎的X线改变，而无症状和体征。

患儿还可有反复发作的急性虹膜睫状体炎和足跟疼痛，这是由于跟腱及足底筋膜与跟骨附着处炎症所致。本型HLA-B27阳性者占90%，多有家族史。

6. 银屑病性关节炎（psoriatic JIA）

（1）定义：1个或更多的关节炎合并银屑病，或关节炎合并以下任何两项：①指（趾）炎；②指甲凹陷或指甲脱离；③家族史中一级亲属有银屑病。

（2）应排除下列情况：①8岁以上HLA-B27阳性的男性关节炎患儿；②家族史中一级亲属有HLA-B27相关的疾病（强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、急性前色素膜炎或骶髂关节炎）；③两次类风湿因子阳性，两次间隔为3个月；④全身型JIA。

本型儿童时期罕见。发病以女性占多数。女与男之比为2.5∶1。表现为一个或几个关节受累，常为不对称性。大约有半数以上患儿有远端指间关节受累及指甲凹陷。关节炎可发生于银屑病发病之前或数月、数年后。40%患者有银屑病家族史。发生骶髂关节炎或强直性脊柱炎者，HLA-B27阳性。

7. 未定类的幼年特发性关节炎（undefined JIA） 不符合上述任何一项或符合上述两项以上类别的关节炎。



图9-5 JIA多关节型，X线示指指关节骨质疏松，关节融合肿胀

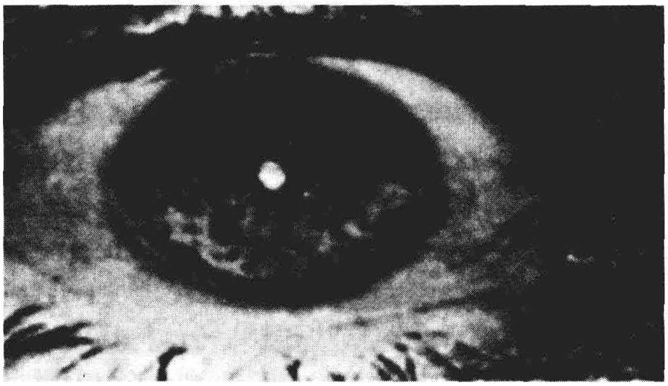


图9-7 JIA少关节型，慢性虹膜睫状体炎

（一）辅助诊断 实验室检查的任何项目都不具备确诊价值，但可帮助了解疾病程度和除外其他疾病。

1. 炎症反应的证据 血沉明显加快，但少关节型患者常血沉结果多数正常。在多关节型和全身型病人中急性期反应物（C反应蛋白、IL-1和IL-6等）增高，有助于随访时了解病程。

2. 自身抗体

（1）类风湿因子（RF）：RF阳性提示严重关节病变及有类风湿结节。RF阴性中约75%病儿能检出隐匿型RF，对JIA患者的诊断有一定帮助。

（2）抗核抗体（ANA）：40%的患儿出现低中滴度的ANA。

3. 其他检查

（1）关节液分析和滑膜组织学检查：可鉴别化脓性关节炎、结核性关节炎、类肉瘤病，滑膜肿瘤等。

（2）血常规：常见轻-中度贫血，外周血白细胞总数和中性粒细胞增高，可伴类白血病反应。

（3）X线检查：早期（病程1年左右）X线仅显示软组织肿胀，关节周围骨质疏松，关节附近呈现骨膜炎。晚期才能见到关节面骨破坏，以手腕关节多见。

（4）其他影像学检查：骨同位素扫描、超声波和MRI均有助于发现骨关节损害。

（二）诊断依据 JIA的诊断主要依靠临床表现，采用排除诊断法

1. 定义 16岁以下儿童不明原因关节肿胀，持续6周以上者，诊断为幼年特发性关节炎。必须除外下列鉴别诊断中的疾病。

2. 分类 参考上述各型幼年特发性关节炎的分类定义。

（三）鉴别诊断

1. 高热、皮疹等全身症状为主者 应与以下疾病相鉴别：

（1）全身感染：败血症、结核、病毒感染。

（2）恶性病：白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞病、其他恶性肿瘤。

2. 以外周关节受累为主者 应与风湿热、化脓性关节炎、关节结核、创伤性关节炎鉴别。

3. 与其他风湿性疾病合并关节炎相鉴别 SLE、混合性结缔组织病、血管炎综合征（过敏性紫癜、川崎病）。

4. ERA需与以下疾病相鉴别 脊髓肿瘤、腰椎感染、椎间盘病变、先天性髋关节病变以及溃疡性结肠炎、局限性小肠炎、银屑病和瑞特氏综合征合并脊柱炎。

【治疗及预后】 JIA的治疗原则是：控制病变的活动度，减轻或消除关节疼痛和肿胀；预防感染和关节炎症的加重；预防关节功能不全和残疾；恢复关节功能及生活与劳动能力。

（一）一般治疗 除急性发热外，不主张过多地卧床休息。宜鼓励患儿参加适当的运动，尽可能像正常儿童一样生活。定期进行裂隙灯检查以发现虹膜睫状体炎。心理治疗也重要，应克服患儿因慢性疾病或残疾造成的自卑心理，鼓励参加正常活动和上学，取得家长配合，增强他们战胜疾病的信心，使患儿的身心健康成长。

（二）药物治疗

1. 非甾体类抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs） 以肠溶阿司匹林（ASP）为代表，推荐剂量为每天60～90mg/kg，分4～6次口服。有效血浓度为20～30mg/dl，约1～4周内见效，病情缓解后逐渐减量，最后以最低临床有效剂量维持，可持续数月至数年。副作用包括胃肠道反应，肝、肾功能损害，过敏反应等。近年由于发现ASP的副作用较多，其他NSAID的使用逐渐增多，如萘普生（每天10～15mg/kg，分2次）、布洛芬（50mg/kg，分2～3次）、双氯芬酸钠或尼美舒利（nimesulide）等。

2. 缓解病情抗风湿药（disease modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）即二线药物，因为应用这类药物至出现临床疗效之间所需时间较长，故又称慢作用抗风湿药（slow acting anti-rheumatic drugs，SAARDs）。近年来认为，在患者尚未发生骨侵蚀或关节破坏时及早使用本组药物，可以控制病情加重。

（1）羟氯喹（hydroxychloroquine）：剂量5～6mg/（kg·d），不超过0.25g/d，分次服用。疗程3个月至1年。副作用可有视网膜炎、白细胞减少、肌无力和肝功能损害。

（2）柳氮磺吡啶（sulfasalazine）：50mg/（kg·d），服药1～2个月即可起效。副作用包括恶心、呕吐、皮疹、哮喘、贫血、溶血、骨髓抑制、中毒性肝炎和不育症。

（3）其他：包括青霉胺（D-penicillamine）、金制剂（glod）如硫代苹果酸金钠（myochrysine）。

3. 肾上腺皮质激素 虽可减轻JIA关节炎症状，但不能阻止关节破坏，长期使用副作用太大，而一旦停药将会严重复发。因此，糖皮质激素不作为首选或单独使用的药物。应严格掌握指征。

（1）肾上腺皮质激素临床应用适应证

1）多关节型：对NSAIDs和DMARDs未能控制的严重病儿，加用小剂量强的松隔日顿服，可使原来不能起床或被迫坐轮椅者症状减轻，过着基本正常的生活。

2）全身型：非甾体抗炎药物或其他治疗无效的全身型可加服强的松0.5～1mg/（kg·d）（≤40mg/d），一次顿服或分次服用。一旦体温得到控制时即逐渐减量至停药。

3）少关节型：不主张用激素全身治疗，可酌情在单个病变关节腔内抽液后，注入醋酸氢化可的松混悬剂局部治疗。

4）虹膜睫状体炎：轻者可用扩瞳剂及激素类眼药水点眼。对严重影响视力患者，除局部注射激素外需加用强的松口服。虹膜睫状体炎对强的松很敏感，无需大剂量。

5）银屑病性关节炎：不主张用激素。

4.免疫抑制剂

（1）甲氨蝶呤（methotraxate，MTX）：10mg/m^2，每周一次顿服。服药3～12周即可起效。MTX副作用较轻，有不同程度胃肠道反应、一过性转氨酶升高、胃炎和口腔溃疡、贫血和粒细胞减少。长期使用可能发生B细胞淋巴瘤。对多关节型安全有效。

（2）其他免疫抑制剂：可选择使用环孢菌素A、环磷酰胺（CTX）、来氟米特和硫唑嘌呤、雷公藤多甙。但其治疗JRA的有效性与安全性尚需慎重评价。

5.其他　大剂量IVIG：治疗难治性全身发病型JRA的疗效尚未能得到确认。抗肿瘤坏死因子（TNF）-α单克隆抗体对多关节型JIA有一定疗效。

6.中药制剂等。

（三）理疗（pysical therapy） 对保持关节活动，肌力强度是极为重要的。尽早开始保护关节活动及维持肌肉强度的锻炼，有利于防止发生或纠正关节残废。

（四）预后 JIA总体预后较好，给予适当处理后75%的病人不会严重致残。并发症主要是关节功能丧失和虹膜睫状体炎所致的视力障碍。但就个例而言预后难测，有些人在历经数年缓解后在成人期偶尔也会出现复发。有研究认为IgM型RF阳性滴度越高预后越差。另外，目前有报道JIA可能发生严重并发症，即巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome，MAS），这种疾病常急性发作，多见于男性患者，临床表现表现为快速进展的肝功衰竭、脑病、全血细胞减低、紫癜、瘀斑、黏膜出血，甚至可死亡。主要认为是由于T淋巴细胞和巨噬细胞的活化和不可遏制的增生，导致细胞因子过度产生所致。

第七节　过敏性紫癜

过敏性紫癜（anaphylactoid purpura）又称亨-舒综合征（Henöch-Schönlein syndrome，Henöch-Schönlein purpura，HSP），是一种以全身小血管炎症为主要病变的血管炎综合征，临床表现为血小板不减少性紫癜，常伴关节肿痛、关节积液、腹痛、便血及蛋白尿、血尿。多发于学龄前和学龄期儿童，男孩发病率高于女孩。一年四季均有发病，以春秋二季居多。

【病因及发病机制】

（一）病因 本病病因尚未明了，一般认为可能的诱发因素有：微生物（细菌、病毒、寄生虫等）感染，药物（抗生素、水杨酸类、异烟肼、苯巴比妥等），食物过敏（鱼、虾、蛋类、乳类），疫苗接种，花粉过敏，蚊虫叮咬等，但均无确切证据。

近年认为，链球菌感染与过敏性紫癜发病的关系密切。据报道，约半数过敏性紫癜患儿血清抗链球菌溶血素O（ASO）滴度升高，提示该病发病前存在A组溶血性链球菌感染。另有报道约30%过敏性紫癜患儿肾小球系膜有A组溶血性链球菌抗原（肾炎相关性血浆素受体，NAPlr）沉积，而对照该抗原沉积率仅为3%。表明A组溶血性链球菌感染是诱发过敏性紫癜的重要原因。

（二）发病机制 过敏性紫癜存在显著的免疫异常，突出表现为B细胞多克隆活化。患儿T细胞和单核细胞CD40配体（CD40L）过度表达。血清肿瘤坏死因子-α和IL-6等前炎症因子升高，诱导B细胞水平升高，急性期外周血IgA和IgE升高。30%～50%患儿血清IgA水平升高，急性期外周血IgA$^+$B细胞数、IgA类免疫复合物或冷球蛋白均增高。研究发现，过敏性紫癜患儿的肾小球系膜、皮肤和肠道毛细血管有广泛的IgA、补体C_3和纤维蛋白沉积，提示本病为IgA免疫复合物病。

本病有一定遗传倾向，临床可见家族中有多个发病者，同胞中可同时发病或先后发病。据报道过敏性紫癜患儿HLA-DRB1*07及HLA-DR-DW35遗传标志出现率显著高于对照人群。补体成分C_2缺乏者过敏性紫癜发病率亦高。

目前认为过敏性紫癜发病的可能机制为：尚未明确的感染源或过敏源，作用于具有遗传背景的个体，引起机体异常免疫应答，激发B细胞克隆增殖，导致IgA介导的系统性免疫性血管炎。

【病理】 基本病理变化为广泛的白细胞碎裂性小血管炎，以毛细血管炎为主，亦可波及小静脉和小动脉；血管壁可见胶原纤维肿胀和坏死，中性粒细胞浸润，周围有散在核碎片；间质水肿，有浆液性渗出，可见渗出的红细胞；内皮细胞肿胀，可有血栓形成。病变累及皮肤、肾脏、关节及胃肠道，少数涉及心、肺等脏器。在皮肤和肾脏，荧光显微镜下可见IgA为主的免疫复合物沉积。

【临床表现】 多急性起病，首发症状以皮肤紫癜为主，部分病例腹痛、关节炎或肾脏症状首先出现。起病前1～3周常有上呼吸道感染史。可伴有低热、纳差、乏力等全身症状。

（一）皮肤紫癜 病程中反复出现皮肤紫癜为本病特征，多见于下肢及臀部，对称分布，关节伸侧较多，分批出现，面部及躯干较少；初起呈紫红色斑丘疹，高出皮面，继而呈棕褐色而消退，可伴有荨麻疹和血管神经性水肿，重症患儿紫癜可融合成大疱伴出血性坏死（图9-8）。

（二）消化道症状 半数以上患儿出现反复的阵发性腹痛，位于脐周或下腹部，疼痛剧烈，可伴呕吐，但呕血少见；部分患儿有黑便或血便、腹泻或便秘，偶见并发肠套叠、肠梗阻或肠穿孔。

（三）关节症状 约1/3的病人出现膝、踝、肘、腕等大关节肿痛，活动受限，呈单发或多发，关节腔常有积液，关节症状消失较快，亦可持续数月消失，不留后遗症（彩图9-9）。

（四）肾脏症状 本病是否引起肾脏病变及其程度是决定本病远期预后的关键因素。也是儿科最常见的继发性肾小球疾患。肾脏症状轻重不一，多数患儿是以单一的血尿或/和蛋白尿为主，也可伴尿中管型、血压增高及水肿，称为紫癜性肾炎，少数呈肾病综合征表现；肾脏症状多发生于起病一月内，亦可在病程更晚期或其他症状消失后，少数病人以肾炎作为首发症状出现于皮疹之前。虽然有些患儿的血尿，蛋白尿持续数月甚至数年，但大多数都能完全恢复，少数发展为慢性肾炎、死于慢性肾衰竭。肾脏病变进展的危险因素包括：大量蛋白尿、水肿、高血压及肾功能减退等。肾活检对了解肾脏病理改变及指导治疗很有帮助。

（五）其他 偶可发生颅内出血，导致惊厥、瘫痪、昏迷、失语、还可有鼻出血、牙龈出血、咯血、睾丸出血等出血表现。偶尔累及循环系统发生心肌炎和心包炎，累及呼吸系统发生喉头水肿，哮喘、肺出血等。

【辅助检查】

无特异性诊断试验。

1. 白细胞正常或增加，中性和嗜酸性粒细胞可增高；除非严重出血，一般无贫血；血小板计数正常甚至升高，出血和凝血时间正常，血块退缩试验正常，部分患儿毛细血管脆性试验阳性。
2. 尿常规 可有红细胞、蛋白、管型。
3. 大便隐血试验 有消化道症状者多阳性。
4. 血沉正常或增快；血清IgA可升高，IgG、IgM正常亦可轻度升高；C_3、C_4正常或升高；抗核抗体及RF阴性；重症血浆黏度增高。
5. 腹部超声波检查有利于早期诊断肠套叠；对有中枢神经系统症状患者可予头颅MRI确诊；肾脏症状较重和迁延患者可行肾穿刺以了解病情给予相应治疗。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例诊断不难，若临床表现不典型，皮肤紫癜未出现时，容易误诊为其他疾病，需与原发性血小板减少性紫癜、风湿性关节炎、败血症等感染性疾病鉴别，如果腹痛明显还应与外科急腹症鉴别。

（一）特发性血小板减少性紫癜（ITP） 多为散在针尖大小出血点，不高出皮面，无血管神经性水肿，血小板减少。

（二）风湿性关节炎　有关节症状者需与风湿性关节炎鉴别，后者无出血性皮疹，并常伴有心脏炎临床表现等可资鉴别。

（三）感染性疾病　应与败血症、脑膜炎双球菌感染、亚急性细菌性心内膜炎等皮疹鉴别，这类疾病中毒症状重、起病急，皮疹为瘀斑、瘀点，不伴血管神经性水肿。

（四）紫癜伴有急性腹痛者应与以下急腹症相鉴别

1. 肠套叠　多见于婴幼儿，患儿阵阵哭叫，腹部检查可扪及包块，必要时作钡剂灌肠X线检查可以鉴别。患过敏性紫癜的小儿，由于肠壁紫癜、出血和水肿等导致肠道功能紊乱，亦可并发肠套叠，应予注意。

2. 肠梗阻　除腹痛外，尚有腹胀、肠鸣音亢进、腹部X线平片显示肠腔液平及胀气等肠梗阻特征。

3. 阑尾炎　二者均可出现脐周及右下腹疼痛且伴有压痛，易于混淆，但过敏性紫癜腹肌多不紧张，皮肤有紫癜可资鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗　本病无特效疗法。卧床休息，应积极寻找并去除致病因素，控制感染，补充维生素C。

2. 对症治疗　有荨麻疹或血管神经性水肿时，应用抗组胺药物和钙剂；腹痛时应用解痉剂，消化道出血时应禁食，可静脉滴注西咪替丁每日20～40mg/kg，必要时输血。可用大剂量维生素C，2g/d～5g/d，以改善血管通透性。

3. 肾上腺皮质激素或免疫抑制剂　急性期对腹痛和关节痛可予缓解，但不能预防肾脏损害的发生，亦不能影响预后。可用泼尼松每日1～2mg/kg，分次口服，或用地塞米松、甲基泼尼龙静脉滴注，症状缓解后即可停用。重症过敏性紫癜肾炎可酌情加用免疫抑制剂，如环磷酰胺、硫唑嘌呤或雷公藤多苷片等。

4. 抗凝治疗　阿司匹林每日3～5mg/kg，分次口服或双嘧达莫（潘生丁）每日2～3mg/kg阻止血小板凝集；以过敏性紫癜性肾炎为主要表现时，可选用分次肝素钠120～150U/kg加入10%葡萄糖水100ml中静脉滴注，每天1次，连续5d；或肝素钙10IU/kg皮下注射，每天2次，连续7d。

5. 中药　中成药如贞氏扶正冲剂、复方丹参片、银杏叶片等，可补肾益气和活血化瘀，有利于疾病恢复。

【预后】　本病预后一般良好，少数重症患儿可死于肠出血、肠套叠、肠坏死或急性肾衰竭。病程一般约1～2周至1～2个月，少数可长达数月或一年以上；肾脏病变常较迁延，可持续数月或数年。大多自行缓解。部分病例有复发倾向。少数病例（1%）发展为持续性肾脏疾病，极个别病例可发生肾功能不全。

第八节　川　崎　病

川崎病（Kawasaki disease，KD）又称皮肤黏膜淋巴结综合征（mucocutaneous lymphnode syndrome，MCLS），是一种以全身性中、小动脉炎性病变为主要病理改变的急性热性发疹性疾病。最严重的危害是冠状动脉损伤所引起的冠脉扩张和冠状动脉瘤的形成，是儿童期后天性心脏病的主要病因之一。发病年龄以婴幼儿多见，80%在5岁以下，成人罕见。男多于女，男：女约为1.5：1。

【病因和发病机制】　川崎病的病因及发病机制未明。

1. 既往大量研究提示川崎病与感染因素密切相关。根据川崎病的流行病学特点，如有区域流行特性、明显的季节性、疾病自限性、高发于婴幼儿而成人罕见的特点，均提示川崎病的病原是自然环境中普遍存在的微生物，它能够引起大多数个体无症状感染，从而在成人期具有获得性免疫。但近30年来，许多研究者通过血清学检测和先进的微生物培养技术均未找到病原体。

2. 川崎病异常的免疫激活，是细菌或病毒毒素以超抗原介导机制所引起的。川崎病的发热和

主要临床表现与一些明确由细菌毒素引致的疾病有重叠之处，例如中毒性休克综合征和猩红热。另外，川崎病具有的免疫系统异常活化的特点是多数发热出疹性疾病所没有的。因此许多研究者认为，川崎病异常的免疫激活，是细菌或病毒毒素以超抗原介导机制所引起的。这类细菌毒素主要包括葡萄球菌肠毒素类的中毒性休克综合征毒素（toxic shock syndrome toxin，TSST）和表皮剥脱性毒素（exfoliative toxin，ET）、链球菌致热外毒素（streptococcal pyrogenic exotoxins，SPE）等。

3. 基于川崎病患儿对结核菌素（BCG）试验和纯化蛋白衍生物（PPD）试验的超敏反应性，有学者认为，川崎病的发病机制可能与细菌的热休克蛋白（heat shock protein，HSP）65抗原模拟宿主自身抗原HSP63因而活化自身免疫有关。

超抗原致病学说和细菌HSP65模拟宿主的致病作用，均表明T细胞异常活化是川崎病免疫系统激活导致血管免疫损伤的始动环节和关键步骤。超抗原亦可通过与T细胞TCR-Vβ结合，激活多克隆B细胞。血循环中增多的炎性介质（如TNF、超氧自由基等）和B细胞激活产生的抗内皮细胞自身抗体可直接损伤血管内皮细胞，导致内皮功能失调甚至内皮细胞凋亡和坏死、血管内皮的屏障作用严重破坏。这些细胞因子介导的免疫损伤过程可持续到川崎病的恢复期甚至更久、导致受损血管局部平滑肌细胞和胶原组织过度增生产生动脉狭窄。

总之，TSST-1、SPE等微生物毒素类超抗原和细菌HSP65模拟宿主自身抗原的致病作用可能在其发病机制中起重要作用。免疫系统的高度活化及免疫损伤性血管炎症是川崎病的显著特征。T细胞介导的免疫应答以及细胞因子的级联放大效应是川崎病血管炎性损伤的基础。

【病理】 发热10天内未经及时治疗者，冠状动脉病变（冠状动脉扩张、冠状动脉瘤形成）达25%～40%。本病基本病理变化为全身性血管炎累及主动脉及其分支，好发于冠状动脉；川崎病病理过程可分为四期，以冠状动脉为例，各期变化如下：

1. 第Ⅰ期　约1～9天，特点为小动脉周围呈现急性炎性改变，冠状动脉主要分支血管壁上的小营养动脉和静脉受到侵犯，同时可见心包、心肌间质及心内膜出现炎症反应，有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润。

2. 第Ⅱ期　为期10～21天，冠状动脉主要分支等中等大小动脉的全层血管炎，包括内膜、中膜及外膜均受炎性细胞浸润，伴坏死和水肿，弹力纤维和肌层断裂，可形成血栓和动脉瘤。

3. 第Ⅲ期　为期28～31天，动脉炎症逐渐消退，血栓和肉芽形成，纤维组织增生，内膜明显增厚，导致冠状动脉部分或完全阻塞。

4. 第Ⅳ期　可长达数年，病变逐渐愈合，心肌疤痕形成，阻塞的动脉可能再通。

【临床表现】

（一）主要表现

1. 发热　持续7～14天甚至更长，抗生素治疗无效。体温39～40℃以上，呈稽留热或弛张热。

2. 眼球结合膜充血　起病3～4天出现，无脓性分泌物，热退后消散。

3. 唇及口腔症状　唇充血皲裂（彩图9-10），口腔黏膜弥漫充血，舌乳头明显、突起、充血似草莓状舌。

4. 手足表现　急性期手掌跖红斑、手足硬性水肿，第2周开始自指、趾甲和皮肤交界处出现膜状脱皮（彩图9-11），指、趾甲有横沟，重者指、趾甲亦可脱落。

5. 皮肤症状　发热后2～4天出现多形性红斑、猩红热样或麻疹样皮疹，躯干部多见（彩图9-12），持续约4～5天后消退。肛周皮肤发红、脱皮。有的婴儿原卡介苗接种处重新出现红斑，疱疹或结痂。

6. 颈部淋巴结肿大　单侧或双侧，直径在1.5cm以上，有触痛，表面不红，不化脓，常为一过性，病初出现，热退消散。

（二）其他表现　患儿易激惹、烦躁不安，少数有颈项强直、惊厥、昏迷等无菌性脑膜炎表现；可有腹痛、恶心、腹泻、麻痹性肠梗阻、肝大、黄疸，血清转氨酶升高等消化系统表现；心血管系统可于疾病第1～6周出现心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律失常，冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠

状动脉血栓甚至心肌梗死等。冠脉病变常在第2～4周出现。或有咳嗽、关节痛和关节炎。

【辅助检查】

1. 血液学检查　外周血白细胞增高，以粒细胞为主，伴核左移，轻-中度贫血，血小板早期正常，第2～3周增多；血沉明显增快，C-反应蛋白、ALT和AST可以升高。

2. 免疫学检查　血清IgG、IgM、IgA、IgE和血循环免疫复合物升高。

3. ECG　早期示窦性心动过速，非特异性ST-T变化；心包炎时可有广泛S-T段抬高和低电压；心肌梗死时相应导联有S-T段明显抬高，T波倒置及异常Q波。

4. 胸部X线平片　可示肺部纹理增多、模糊或有片状阴影，心影可扩大。

5. 超声心动图　急性期可见心包积液，左室内径增大，二尖瓣、主动脉瓣或三尖瓣返流；可有冠状动脉异常，如冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄等。见图9-13。

6. 冠脉造影　超声波检查如有多发性冠状动脉瘤、或心电图有心肌缺血表现者，应进行冠状动脉造影，以观察冠状动脉病变程度，指导治疗。见图9-14。

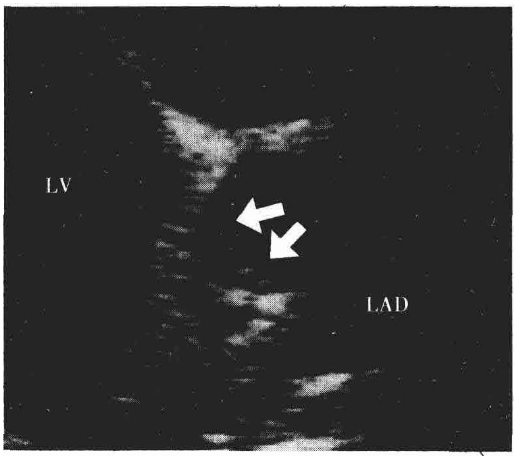


图9-13　KD患儿冠状动脉左前降支瘤样扩张，可见血栓形成（箭头所示），LAD-左前降支，LV-左心室

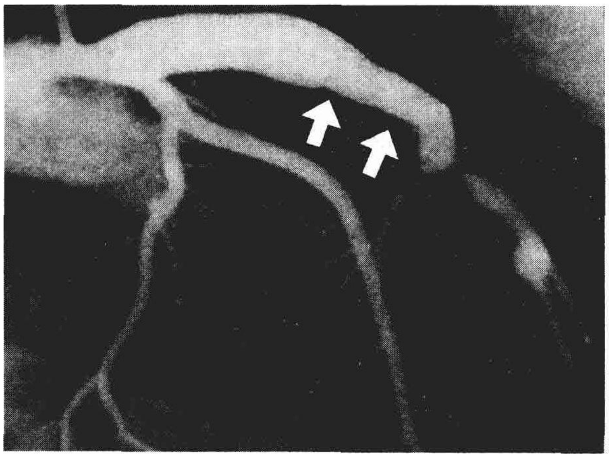


图9-14　川崎病病程4周，冠脉主干及左旋支瘤体扩张及扩张后狭窄

【鉴别诊断】

1. 败血症　血培养阳性，抗生素治疗有效，可发现感染病灶。

2. 渗出性多形红斑　婴儿少见，皮疹范围广泛，有疱疹及皮肤糜烂出血，有口腔溃疡。

3. 幼年型类风湿关节炎全身型　无眼结合膜充血，无口唇发红、皲裂，无手足硬肿及指趾端膜状脱皮，无冠状动脉损害。

4. 猩红热　皮疹多于发热当日或次日出疹，呈粟粒样均匀丘疹，疹间皮肤潮红，无明显指趾肿胀，口唇皲裂不明显，青霉素治疗有效。

【诊断标准】　见表9-13。

表9-13　川崎病的诊断标准

不明原因发热5天以上，伴下列5项临床表现中4项者，排除其他疾病后，即可诊断为川崎病：
（1）周围肢体的变化：急性期掌跖红斑，手足硬性水肿；恢复期指趾端膜状脱皮
（2）多形性红斑
（3）眼结合膜充血，非化脓性
（4）唇充血皲裂，口腔黏膜弥漫充血，舌乳头呈草莓舌
（5）颈部非化脓性淋巴结肿大

本病的诊断主要依据临床主要表现，除发热为必备条件外，上述其他5项主要表现中具备4项者即可诊断本病。如5项主要表现只具备3项或3项以下，则需经超声心动图证实有冠状动脉扩张或冠状动脉瘤，亦可确诊。

【治疗】

（一）控制炎症

1.阿司匹林 30～100mg/（kg·d），分3～4次服用，热退后3天逐步减量，热退2周左右减至3～5mg/（kg·d），维持6～8周；如有冠状动脉病变时，应延长用药时间，直至冠状动脉恢复正常。

2.丙种球蛋白静脉滴注（IVIG） 剂量2g/kg于8～12小时左右静脉缓慢输入，宜于发病早期（10天以内）应用，可迅速退热，预防或减轻冠状动脉病变发生，应同时合用阿司匹林，剂量同上。如果IVIG治疗后仍发热（＞38℃）持续48～72小时及CRP等检查未改善者，即对IVIG治疗不反应，应再追加IVIG 1～2g/kg，一次静脉滴注，但约1%～2%的病例仍然无效。

3.皮质激素 因可促进血栓形成，疑易发生冠状动脉瘤和影响冠脉病变修复，故不宜单独应用。IVIG治疗无效的患儿可考虑使用糖皮质激素，亦可与阿司匹林和双嘧达莫（潘生丁）合并应用。剂量为1～2mg/（kg·d），热退后逐渐减量，用药2～4周。病情严重者可用甲基泼尼松龙冲击治疗，剂量为15～20mg/（kg·d），静脉滴注，连用3天，然后改为泼尼松2mg/（kg·d）口服，复查血清CRP正常后泼尼松减为1mg/（kg·d），两周内逐渐减量至停药。

（二）抗血小板聚集 除阿司匹林外可加用双嘧达莫（潘生丁）3～5 mg/（kg·d），分2次服用。KD并发一个或多个巨大冠状动脉瘤、或多个小到中等冠状动脉瘤但无冠状动脉闭塞者，应长期服用阿司匹林3～5mg/（kg·d）+华法令抗凝治疗。

（三）其他治疗 根据病情给予对症及支持疗法，如补充液体、护肝、控制心力衰竭、纠正心律失常等，有心肌梗死时应及时进行溶栓治疗。严重的冠状动脉病变者需要冠状动脉搭桥术。

【预后】 本病呈自限性经过，多数预后良好；未经治疗的患儿，并发冠状动脉瘤者可达20%～30%；即使应用大剂量IVIG治疗，仍约有15%患儿发生冠状动脉病变；经及时诊断治疗，目前病死率已降至0.5%左右；约1%～2%患儿可再发。

并发冠状动脉瘤的高危因素有：①男孩。②年龄＜6个月或＞3岁。③发热持续2周以上或再次发热。④心脏扩大，有心律失常。⑤实验室检查：血红蛋白＜80g/L，且持续不恢复。白细胞＞16×10^9～30×10^9/L；血小板＞1000×10^9/L；血沉＞100mm/h，或持续5周以上仍不下降。⑥复发的病例。

无冠状动脉病变患儿于出院后1个月、3个月、半年及1年进行1次全面检查（包括体检、ECG和超声心动图等）；有冠状动脉损害者应密切随访，即出院后1个月，3个月和半年均应做随访检查，半年后每6～12个月复诊一次，直到冠状动脉扩张或冠状动脉瘤消失。应用IVIG的患儿11个月内不宜进行麻疹、风疹、腮腺炎等疫苗的预防注射。

（李 秋）

第十章　感染性疾病

第一节　病 毒 感 染

一、麻疹

麻疹（measles）是由麻疹病毒（measles virus）引起的一种急性呼吸道传染病，临床以发热、咳嗽、流涕、结膜炎、口腔麻疹黏膜斑（又称Koplik spots）及全身斑丘疹为主要特征。多见于6个月～5岁小儿。传播方式主要为空气飞沫传染。

【病因】　麻疹病毒属副黏液病毒科，无亚型，为单股RNA病毒。电镜下呈球形或丝杆状，直径约100～250nm，由6种结构蛋白组成，具有血凝、溶血及细胞融合等生物学活性。其抗原性稳定，在体外生活力较弱，于阳光照射或流通空气中20分种即可失去致病力。但耐寒冷及干燥，于0℃可存活1个月，－70℃可保存活力数月至数年。

【流行病学】　麻疹患者为最主要的传染源，无症状病毒携带者及隐性感染者传染性较低。麻疹患者的潜伏期末至出疹后5天内都具有传染性，其口、鼻、咽、眼结合膜的分泌物中均含有病毒，在咳嗽、打喷嚏、说话时，以飞沫形式传染易感者，而经被污染的衣物、食物及用具等间接传染的机会较少。该病的传染性较强，未患过麻疹而又未接种疫苗者，即易感者接触后，约90%以上发病。易感人群主要在6个月～5岁小儿，好发季节为冬春季。

【发病机制及病理】　当麻疹病毒侵入易感者的呼吸道黏膜或眼结合膜时，在其局部繁殖，并于感染后第2～3天少量病毒释放入血，引起第一次病毒血症。继之病毒在全身的单核-巨噬细胞系统复制活跃，于感染后第5～7天，大量病毒释放入血，引起第二次病毒血症。此时病毒可播散至全身组织器官，但以口、呼吸道、眼结合膜、皮肤及胃肠道等部位为主，并表现出一系列的临床症状及体征。

麻疹病理特征是感染部位形成两种类型的多核巨细胞，其一为网状内皮巨细胞，又称“华-佛细胞”，其二为上皮巨细胞。两者均系多个细胞融合而成。前者广泛存在于全身淋巴结及肝脾等器官中，后者主要位于皮肤、眼结合膜、鼻、咽、呼吸道和胃肠道黏膜等处。

麻疹系全身性疾病，皮肤浅表血管内皮细胞肿胀、增生、渗出，真皮淋巴细胞浸润、充血肿胀。表皮细胞坏死及退行性变性形成脱屑，因红细胞崩解及血浆渗出使皮疹消退后留有色素沉着。呼吸道病变最明显，可表现为鼻炎、咽炎、支气管炎及肺炎。肠道黏膜可有受累，严重时可并发脑炎。

【临床表现】

（一）典型麻疹

1. 潜伏期　一般为6～18天，可有低热及全身不适。

2. 前驱期　一般持续3～4天，主要表现为上呼吸道及眼结合膜炎的表现，有发热、咳嗽、流涕、流泪，眼结合膜充血、畏光及咽痛和周身乏力。病后的第2～3天，于第二磨牙相对应的颊黏膜处，可见直径约1.0mm灰白色小点，外周有红晕，即麻疹黏膜斑，为麻疹前驱期的特异性体征，有诊断价值。初起时仅数个，1～2天内迅速增多，可波及整个颊黏膜，甚至唇部黏膜，于出疹后1～2天迅速消失。部分病人也可有头痛，呕吐、腹泻等消化道症状。

3. 出疹期　多于发热后的3～4天出疹，此时发热、呼吸道症状达高峰。皮疹先出现于耳后、发际，渐及前额、面、颈，自上而下至胸、腹、背及四肢，最后达手掌和足底，2～3天波及全身。皮疹初为淡红色斑丘疹，压之退色，疹间皮肤正常，继之转为暗红色，可融合成片，部分病例可出现出血性皮疹。此期全身浅表淋巴结及肝脾轻度肿大，肺部可有湿啰音。

4. 恢复期　出疹3～4天后，按出诊先后顺序依次消退。此期体温下降，全身症状明显减轻。疹退后，皮肤有糠麸状脱屑及浅褐色色素沉着，7～10天痊愈。

（二）非典型麻疹

1. 轻型麻疹　多见于对麻疹具有部分免疫力者，如6个月以内婴儿、近期接受过被动免疫或曾接种过麻疹疫苗者。前驱期较短，发热及上呼吸道症状较轻，麻疹黏膜斑不典型或不出现，皮疹稀疏，无并发症，病程1周左右。

2. 重型麻疹　多见于全身状况差，免疫力低下或继发严重感染者。起病急骤，持续高热，全身中毒症状重，可出现中毒性麻疹、出血性麻疹、休克型麻疹、疱疹性麻疹。此型病情危重，病死率高。

3. 异型麻疹（非典型麻疹综合征）　多见于接种麻疹灭活疫苗或减毒活疫苗后4～6年，再次感染麻疹者。表现高热、头痛、肌痛、乏力等，多无麻疹黏膜斑，2～3天后出疹，但从四肢远端开始，渐及躯干及面部。皮疹为多型性，有斑丘疹、疱疹、紫癜或荨麻疹等。

4. 无皮疹型麻疹　多见于应用免疫抑制剂者。全病程无皮疹，不出现麻疹黏膜斑，呼吸道症状可有可无、可轻可重。因此，临床诊断较困难，主要依据流行病学及实验室检查诊断。

【辅助检查】

1. 血常规　白细胞总数减少，淋巴细胞相对增多。若白细胞总数增高，尤为中性粒细胞增加，提示继发细菌感染；如淋巴细胞严重减少，常提示预后不良。

2. 血清学检查　ELISA测定血清特异性IgM和IgG抗体，敏感性及特异性较好。IgM抗体于病后5～20天最高，故测定其是诊断麻疹的标准方法。IgG抗体恢复期较早期增高4倍以上也有意义。

3. 病原学检测　取患儿鼻咽部分泌物、血细胞及尿沉渣细胞，应用免疫荧光或免疫酶法检测麻疹病毒抗原，可作出早期诊断。此外，逆转录-聚合酶链反应也是一种敏感和特异的监测方法。

【并发症】

1. 肺炎　为麻疹的最常见并发症，多见于5岁以下小儿，可发生于麻疹过程中各个时期，是麻疹死亡的主要原因之一。麻疹病毒引起的肺炎多不严重，主要为继发细菌或其他病毒感染。

2. 喉炎　多见于2～3岁以下小儿，常由继发细菌感染所致。临床可表现为声音嘶哑、犬吠样咳嗽及吸气性呼吸困难。轻者随体温下降、皮疹消退，其症状逐渐消失，重者可因窒息而导致死亡。

3. 心肌炎　多见于2岁以下小儿，轻者仅有心音低钝、心率增快、一过性心电图改变，重者可出现心力衰竭，甚至心源性休克。

4. 脑炎　多发生于出疹后的2～6天，其临床表现及脑脊液改变与其他病毒性脑炎相似。多数可恢复，重者可留有不同程度的智力低下、癫痫及瘫痪等神经系统后遗症。

5. 亚急性硬化性全脑炎　是麻疹的一种远期并发症，较罕见。多发生麻疹后2～17年（平均7年）。临床逐渐出现智力障碍、性格改变、运动不协调、视听、语言障碍及癫痫发作等，最后因昏迷、强直性瘫痪而死亡。

【诊断】　典型病例不难诊断。根据当地有麻疹流行，患儿有接触史，典型麻疹的临床表现，如急性发热，上呼吸道卡他症状，结膜充血、畏光，口腔麻疹黏膜斑等即可诊断。非典型病例，需依赖于实验室检查。

【鉴别诊断】

（一）风疹　呼吸道表现及全身中毒症状较轻，无口腔麻疹黏膜斑。常于发热1～2天后出疹，皮疹分布以面、颈及躯干为主，疹退后无脱屑及色素沉着。常伴有耳后及颈部淋巴结肿大。

（二）幼儿急疹　突然高热，持续3～5天，上呼吸道症状较轻，热骤降而出现皮疹，皮疹分布

以躯干为主，1～3天皮疹退尽。故热退疹出为本病特点。

（三）猩红热　发热、咽痛明显，1～2天内全身出现针尖大小的丘疹，疹间皮肤充血，面部无皮疹，口周苍白圈，持续3～5天皮疹消退，1周后全身大片脱皮。血白细胞总数及中性粒细胞明显增高。

（四）药物疹　近期有用药史，皮疹痒，伴低热或无热，停药后皮疹逐渐消退。血嗜酸性粒细胞可升高。

小儿出疹性疾病的鉴别诊断见表10-1。

表10-1　小儿出疹性疾病的鉴别诊断

	病原	全身症状及其他特征	皮疹特点	发热与皮疹关系
麻疹	麻疹病毒	呼吸道卡他性炎症，结膜炎，发热第2～3天口腔黏膜斑	红色斑丘疹，自头面部→颈→躯干→四肢，退疹后有色素沉着及细小脱屑	发热3～4天，出疹期热更高
风疹	风疹病毒	全身症状轻，耳后、枕部淋巴结肿大并触痛	面部→躯干→四肢，斑丘疹，疹间有正常皮肤，退疹后无色素沉着及脱屑	发热后半天至1天出疹
幼儿急疹	人疱疹病毒6型	一般情况好，高热时可有惊厥，耳后枕部淋巴结亦可肿大	红色斑丘疹，颈及躯干部多见，一天出齐，次日消退	高热3～5天，热退疹出
猩红热	乙型溶血性链球菌	高热，中毒症状重，咽峡炎，杨梅舌，环口苍白圈，扁桃体炎	皮肤弥漫充血，上有密集针尖大小丘疹，持续3～5天退疹，1周后全身大片脱皮	发热1～2天出疹，出疹时高热
肠道病毒感染	埃可病毒、柯萨奇病毒	发热、咽痛、流涕、结膜炎、腹泻、全身或颈、枕后淋巴结肿大	散在斑疹或斑丘疹，很少融合，1～3天消退，不脱屑，有时可呈紫癜样或水泡样皮疹	发热时或热退后出疹
药物疹		原发病症状	皮疹痒感，摩擦及受压部位多，与用药有关，斑丘疹、疱疹、猩红热样皮疹、荨麻疹	发热、服药史

【治疗】　目前尚无抗麻疹病毒药物。其主要治疗原则对症治疗，加强护理和防止并发症的发生。

（一）一般治疗　应卧床休息，保持室内空气新鲜，注意温度及湿度。保持眼、鼻及口腔清洁，避免强光刺激，给予营养丰富并易于消化的食物，注意补充维生素，尤其是维生素A和D。

（二）对症治疗　高热可采用物理降温或酌用小剂量退热药；咳嗽可适用镇咳祛痰剂；惊厥时可给予镇静止惊剂；体弱病重患儿可早期静脉注射丙种球蛋白。此外，还应保持水电解质及酸碱平衡。

（三）并发症治疗　根据各种并发症的发生，给予及时而相应的有效治疗。抗生素无预防并发症的作用，故不宜滥用。

【预防】　预防麻疹的关键是对易感者接种麻疹疫苗，提高其免疫力。

（一）管理传染源　对麻疹患儿，应做到早发现、早报告、早隔离及早治疗。一般病人应隔离至出疹后5天，合并肺炎者应延长到出疹后10天。易感的接触者应检疫3周，并给予被动免疫制剂。

（二）切断传播途径　在麻疹流行期间，尽量避免去人群密集的场所，轻型无并发症者可在家中隔离，病人居住处应通风并用紫外线照射。

（三）保护易感人群

1. 主动免疫　采用麻疹减毒活疫苗进行预防接种。国内规定初种年龄为生后8个月，因疫苗的免疫期为4～6年，故7岁时应复种一次。易感者若在接触病人2天内接种疫苗，则仍有可能预防麻疹发生或减轻病情。

2. 被动免疫　对体弱多病儿和婴幼儿，未接受过麻疹预防接种者，若在接触麻疹5天内，注射

人血丙种球蛋白0.25ml/kg可预防发病。若在接触麻疹5天后注射，则只能减轻症状。被动免疫仅维持3～8周，以后还应采取主动免疫。

二、风疹

风疹（rubella）是由风疹病毒引起的一种急性呼吸道传染病，临床以低热、皮疹及耳后、枕部淋巴结肿大和全身症状轻微为特征。主要经飞沫传播，以春季多见。妊娠早期感染风疹后，病毒可通过胎盘传给胎儿而导致各种先天畸形，称之为先天性风疹综合征（congenital rubella syndrome）。

【病因】 风疹病毒属披膜病毒科（togavirus family），其直径约60nm，核心为单股正链RNA，外有包膜，由脂蛋白等组成。不耐热，37℃和室温中很快灭活，但能耐寒和干燥，－60℃可存活几个月。

【流行病学】 人类为风疹病毒的唯一宿主，病人从出疹前5天到出疹后2天均具有传染性。其鼻咽部分泌物、血、尿及便中均带有病毒。主要通过空气飞沫经呼吸道传播，多见于1～5岁儿童，一年四季均可发生，但以冬春季发病最高。病后可获持久免疫力。先天性风疹患儿在生后数月内仍有病毒排出，具有传染性。

【发病机制】 病毒首先侵入上呼吸道黏膜及颈部淋巴结，并在其内复制，从而导致上呼吸道炎症和病毒血症，临床表现为发热、皮疹及浅表淋巴结肿大。若在妊娠早期（3个月内）感染风疹病毒，其病毒可通过胎盘而传给胎儿，并在其体内不断复制，最终可导致胎儿畸形。

【临床表现】

（一）获得性风疹

1. 潜伏期 一般为14～21天。
2. 前驱期 约1～2天，症状多较轻微，低热和卡他症状，耳后、枕部及后颈部淋巴结稍大。
3. 出疹期 多于发热1～2天后出疹，最早见于面颊部，迅速扩展至躯干和四肢，1天内布满全身，但手掌及足底常无皮疹。皮疹初为稀疏红色斑疹、斑丘疹，面部及四肢远端皮疹较稀疏，以后躯干、背部皮疹融合。皮疹多于3天内迅速消退，疹退后不留有色素沉着。

此期患儿耳后、枕部及后颈部淋巴结肿大明显，偶可并发肺炎、心肌炎及血小板减少等，个别不出现皮疹，仅有全身及上呼吸道感染症状，故称无皮疹风疹。

（二）先天性风疹综合征 妊娠早期患风疹的妇女，风疹病毒可传递至胎儿，使胎儿发生严重的全身感染，引起多种畸形，称之为“先天性风疹综合征”。先天畸形以先天性心脏病、白内障、耳聋、头小畸形及骨发育障碍等多见。出生感染可持续存在，并可引起多器官的损害，如血小板减少性紫癜、进行性脑炎及肝脾肿大等。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例可根据流行病学及临床特点，诊断并不困难。对不典型病人，可做有关病原学或血清学检测。妊娠初3～4个月感染风疹，出生时婴儿，若有畸形和多种病症，血中特异性抗风疹IgM阳性，可诊断为先天性风疹综合征，若未见畸形，仅有实验室证据，可称之为先天性风疹感染。

【治疗】 目前尚无特效的治疗方法。主要是对症治疗，如退热、止咳等，加强护理和适当的支持疗法。

【预防】 一般病人出疹5天后即无传染性。妊娠3个月内应避免与风疹病人接触，若有接触史，可于接触后5天内注射丙种球蛋白，可能减轻疾病的症状或阻止疾病发生。对已确诊为风疹的早期孕妇，应考虑终止妊娠。对儿童及易感育龄妇女，可接种风疹减毒活疫苗。因风疹减毒活疫苗可通过胎盘感染胎儿，故孕妇不宜接种该疫苗。

三、水痘

水痘（varicella，chikenpox）是由水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus，V-Z virus）引起的急性传染病，临床以斑疹、丘疹、疱疹和结痂共同存在为特征。具有较强的传染性，以冬春季为多见，常呈流行性。

【病因】 水痘-带状疱疹病毒，即人类疱疹病毒3型，呈球形颗粒，直径约150～200nm，核心为双链DNA。该病毒仅有一个血清型，在外界环境中生活力较弱，不耐高温，不耐酸，在痂皮中不能存活。人类是该病毒的唯一宿主。

【流行病学】 病人是唯一的传染源。自发病前的1～2天至皮疹干燥结痂均有传染性，主要通过空气飞沫和接触传播，传染性极强。任何年龄均可发病，婴幼儿和学龄前儿童发病率较高，病后免疫力持久。本病遍布全球，一年四季均可发生，但以冬春季多见。

【发病机制及病理】 水痘-带状疱疹病毒经口、鼻侵入人体，首先在呼吸道黏膜内增殖，2～3天后入血，产生毒血症，并在单核-吞噬细胞系统内增殖后再次入血，产生第二次毒血症，并向全身扩散，导致器官病变。其主要损害部位在皮肤，较少累及内脏。皮疹分批出现与间隙性病毒血症相一致。通常在皮疹出现后1～4天，特异性抗体产生，病毒血症消失，症状也随之缓解。

水痘的皮肤病变主要在表皮棘细胞层，呈退行性和水肿，组织液渗入形成水痘疱疹，内含大量病毒。水疱液开始透明，继之上皮细胞脱落及炎性细胞浸润，疱内液体减少并变混浊。如有继发感染，可变为脓疱。最后上皮细胞再生，结痂后脱落，一般不留瘢痕。

【临床表现】

（一）潜伏期 一般为14天左右（10～20天）。

（二）前驱期 婴幼儿常无前驱症状或症状轻微，皮疹和全身表现多同时出现。年长儿可有畏寒、低热、头痛、乏力及咽痛等表现，持续1～2天后出现皮疹。

（三）出疹期 发热数小时至24小时出现皮疹。皮疹先于躯干和头部，后波及面部和四肢。初为红色斑疹，数小时变为丘疹，再数小时左右发展成疱疹。疱疹为单房性，疱液初清亮，呈珠状，后稍混浊，周围有红晕。1～2天后疱疹从中心开始干枯、结痂，红晕消失。1周左右痂皮脱落，一般不留瘢痕。皮疹呈向心性分布，主要位于躯干，其次头面部，四肢相对较少，手掌、足底更少。皮疹分批出现，故可见丘疹、疱疹、痂疹同时存在。

水痘多为自限性疾病，10天左右可自愈。除了上述的典型水痘外，可有疱疹内出血的出血型水痘，该型病情极严重，常因血小板减少或弥漫性血管内出血所致。此外，若妊娠期感染水痘，可引起胎儿畸形、早产或死胎。

【辅助检查】

（一）血常规 白细胞总数正常或稍低。

（二）疱疹刮片 刮取新鲜疱疹基底组织涂片，用瑞特或姬姆萨染色可发现多核巨细胞，用苏木素-伊红染色可见核内包涵体。

（三）血清学检查 补体结合抗体高滴度或双份血清抗体滴度4倍以上升高可明确病原。

（四）病毒分离 将疱疹液直接接种于人胚纤维母细胞，分离出病毒再进一步鉴定。该方法仅用于非典型病例。

（五）核酸检测 PCR检测患儿呼吸道上皮细胞和外周血白细胞中的特异性病毒DNA，是敏感、快速的早期诊断方法。

【并发症】 常见为皮肤继发细菌感染，如脓疱疮、丹毒、蜂窝组织炎等，严重时可发生败血症；继发性血小板减少可致皮肤、黏膜出血，严重内脏出血；水痘肺炎多见于成人患者或免疫缺陷者；神经系统受累可见水痘后脑炎、格林巴利等。此外，少数病例可发生心肌炎、肝炎、肾炎等。

【诊断及鉴别诊断】 典型病例，根据其流行病学及皮疹特点，诊断不难。目前临床广泛应用

外周血检测抗原、抗体，该方法敏感、可靠。水痘应注意与丘疹性荨麻疹和能引起疱疹性皮肤损害的疾病，如肠道病毒和金黄色葡萄球菌感染、虫咬性皮疹、药物和接触性皮炎等相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗 对水痘患儿应严密隔离。轻者给予易消化的食物和注意补充水分，重者必要时可静脉输液。加强护理，保持皮肤清洁，防止继发感染。皮肤瘙痒可局部涂擦炉甘石洗剂，疱疹破裂可涂甲紫或抗生素软膏。发热患儿应卧床休息，并保持水、电解质平衡。

（二）抗病毒治疗 阿昔洛伟（acyclovir）是目前治疗水痘-带状疱疹病毒的首选抗病毒药物。但须在水痘发病后24小时内应用效果更佳。此外，也可应用无环鸟苷、α-干扰素等。

（三）防治并发症 继发细菌感染时应及早给予抗生素，并发脑炎时应适当应用脱水剂，但对水痘患儿不宜应用肾上腺皮质激素。

【预防】 控制传染源，隔离患儿至皮疹全部结痂为止；对已接触的易感儿，应检疫3周。对于免疫功能低下、应用免疫抑制剂者及孕妇，若有接触史，可使用丙种球蛋白0.4～0.6ml/kg，或带状疱疹免疫球蛋白0.1ml/kg，肌肉注射。国外已开始使用水痘减毒活疫苗，预防效果较好。

四、流行性腮腺炎

流行性腮腺炎（mumps）是由腮腺炎病毒（mumps virus）引起的急性呼吸道传染病。其临床特征为腮腺（包括颌下腺和舌下腺）的非化脓性肿胀、疼痛和发热，并由累及各种腺体及其他器官的可能。传染性仅次于麻疹、水痘。预后良好，感染后可获终生免疫。

【病因】 腮腺炎病毒属副黏液病毒科的单股RNA病毒。其直径100～200nm，呈球形，只有一个血清型。对物理和化学因素敏感，加热至55～60℃后20分钟即可失去活力，福尔马林或紫外线也能将其灭活，但耐低温，4℃可存活2个月以上。

【流行性】 人是本病毒的唯一宿主，该病可通过直接接触、飞沫、唾液污染食具或玩具等途径传播。一年四季均可发生，但以冬春季为高峰。人群对本病普遍易感，感染后可获持久免疫。

【发病机制及病理】 病毒首先侵犯口腔和鼻粘膜，在其局部增殖，并释放入血，形成第一次病毒血症。病毒经血液至全身各器官，首先累及各种腺体，如腮腺、颌下腺、舌下腺及胰腺、生殖腺等，并在其内增殖，再次入血，形成第二次病毒血症，进一步波及其他脏器。

本病的病理特征为腮腺的非化脓性炎症，包括间质水肿、点状出血、淋巴细胞浸润和腺泡坏死。腮腺导管的水肿，管腔内脱落的坏死上皮细胞堆积，使腺体分泌排出受阻，唾液淀粉酶经淋巴系统进入血液而使血、尿淀粉酶升高。此外，其他如器官胰腺、睾丸可有类似病理改变。

【临床表现】 潜伏期14～25天，多无前驱症状。起病较急，可有发热、头痛、咽痛、食欲不振、恶心及呕吐等，数小时至1～2天，出现腮腺肿大，初为一侧，继之对侧也出现肿大。腮腺肿大以耳垂为中心，并向前、后、下发展，边界不清，表面热而不红，触之有弹性感。当腮腺肿大明显时出现胀痛，咀嚼或进酸性食物时疼痛加剧。腮腺导管口（位于上颌第二磨牙旁的颊黏膜处）在早期常有红肿。腮腺肿大约1～3天达高峰，一周左右消退，整个病程约10～14天。

此外，颌下腺和舌下腺也可同时受累。不典型病例可无腮腺肿大，仅以单纯睾丸炎或脑膜炎的症状为临床表现。

【辅助检查】

（一）一般检查

1. 血常规 白细胞总数大多正常或稍高，淋巴细胞相对增高。

2. 血清及尿淀粉酶测定 其增高程度常与腮腺肿胀程度相平行。90%患儿发病早期血清及尿淀粉酶增高，有助于诊断。

3. 脑脊液检测 约半数腮腺炎病人在无脑膜炎症状和体征时，脑脊液中白细胞可轻度升高。

（二）血清学检查 ELISA法检测血清中腮腺炎病毒核蛋白的IgM抗体可作为近期感染的诊

断；近年来应用特异性抗体或单克隆抗体检测腮腺炎病毒抗原，可作早期诊断；逆转录PCR技术检测腮腺炎病毒RNA，可提高对可疑患者的诊断率。

（三）病毒分离 可从患儿唾液、血、尿及脑脊液中分离出病毒。

【并发症】 流行性腮腺炎是全身性疾病，病毒常侵犯中枢神经系统及其他腺体而出现症状。甚至某些并发症可不伴有腮腺肿大而单独出现。

（一）神经系统

1. 脑膜脑炎 较为常见。一般在腮腺肿大后1周左右出现，其临床表现及脑脊液改变与其他病毒性脑炎相似。疾病早期，脑脊液中可分离出腮腺炎病毒，大多数预后良好，但也偶见死亡及留有神经系统后遗症者。

2. 多发性神经炎、脑脊髓炎 偶有腮腺炎后1～3周出现多发性神经炎、脑脊髓炎，但预后多良好。肿大腮腺可压迫面神经引起暂时性面神经麻痹，有时出现三叉神经炎、偏瘫、截瘫及上升性麻痹等。

3. 耳聋 由听神经受累所致。发病率虽不高（约1/15000），但可发展成永久性和完全性耳聋，所幸75%为单侧，故影响较小些。

（二）生殖系统 睾丸炎是男孩最常见的并发症，多为单侧，肿大且有压痛，约半数病例发生不同程度萎缩，但很少引起不育症。7%青春期后女性患者可并发卵巢炎，表现下腹疼痛及压痛，目前尚未见因此导致不育的报告。

（三）胰腺炎 常发生于腮腺肿大后3、4天至1周左右出现，以中上腹疼痛为主要症状，可伴有发热、呕吐、腹胀或腹泻等。由于单纯腮腺炎即可引起血、尿淀粉酶升高，故不宜作为诊断依据。血脂肪酶检测有助于胰腺炎的诊断。

（四）其他 还可有心肌炎、肾炎、乳腺炎、关节炎、肝炎等。

【诊断及鉴别诊断】 依据流行病学、接触史及腮腺非化脓性肿大的特点，临床诊断并不困难。对疑似病例需依靠血清学检查或病毒分离确诊。鉴别诊断包括其他病原（细菌、流感病毒、副流感病毒等）引起的腮腺炎和其他原因引起的腮腺肿大，如白血病、淋巴瘤及腮腺肿瘤等。

【治疗】 主要对症处理。急性期应避免食刺激性食物，多饮水，保持口腔卫生。高热患儿可采用物理降温或使用解热剂，严重头痛和并发睾丸炎者可酌情应用止痛药，此外，也可采用中医中药内外兼治。对重症脑膜脑炎、睾丸炎或心肌炎者，可采用中等量的糖皮质激素治疗3～7天。也可试用干扰素，但一般抗生素和磺胺类药物无效。此外，氦氖激光局部照射治疗腮腺炎，对止痛、消肿有一定疗效。

【预防】 及早隔离患者直至腮腺肿胀完全消退为止。集体机构的易感儿应检疫3周。流行性腮腺炎减毒活疫苗具有较好的预防效果，该疫苗除皮内注射、皮下注射外，采用喷鼻或气雾吸入也取得一定的疗效。此外，孕妇先天或获得性免疫低下及对鸡蛋蛋白过敏者不能使用腮腺炎活疫苗。

五、手足口病

手足口病（hand-foot-mouth disease，HFMD）是由多种人肠道病毒引起的常见传染病，以婴幼儿发病为主。大多数患者症状轻微，以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征。少数患儿可出现中枢神经系统、呼吸系统损害，引发无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等，个别重症患儿病情进展快，易发生死亡。少年儿童和成人感染后多不发病，但能够传播病毒。引起手足口病的肠道病毒包括肠道病毒71型（EV71）和A组柯萨奇病毒（CoxA）、埃可病毒（Echo）的某些血清型。

【病因】 引起HFMD的病原体主要为小RNA病毒科、肠道病毒属的柯萨奇病毒A组（Coxasckievirus A，CVA）的2、4、5、7、9、10、16型等，B组（Coxasckievirus B，CVB）的1、2、3、4、5型等；肠道病毒71型（Human Enterovirus 71，EV71）；埃可病毒（Echovirus，ECHO）等。

其中以EV71及CVA16型较为常见。

肠道病毒适合在湿、热的环境下生存与传播，对乙醚、去氯胆酸盐等不敏感，75%酒精和5%来苏亦不能将其灭活，但对紫外线及干燥敏感。各种氧化剂（高锰酸钾、漂白粉等）、甲醛、碘酒都能灭活病毒。病毒在50℃可被迅速灭活，但1mol浓度二价阳离子环境可提高病毒对热灭活的抵抗力，病毒在4℃可存活1年，在－20℃可长期保存，在外环境中病毒可长期存活。

【流行病学】

1.流行概况　HFMD是全球性传染病，世界大部分地区均有此病流行的报道。1957年新西兰首次报道该病，1958年分离出柯萨奇病毒，1959年正式命名HFMD。1969年EV71在美国被首次确认。此后EV71感染与Cox A16感染交替出现，成为HFMD主要病原体。美国、澳大利亚、意大利、法国、荷兰、西班牙、罗马尼亚、巴西、加拿大、德国等国家经常发生由各型柯萨奇、埃可病毒和EV71引起的HFMD。日本是HFMD发病较多的国家，历史上有过多次大规模流行。我国自1981年在上海发现本病，以后北京、河北、天津、福建、吉林、山东、湖北、广东等十几个省（市）均有报道。1998年我国台湾省发生EV71引起的手足口病和疱疹性咽峡炎暴发流行，共监测129106例病人，重症者405例，死亡78例，死亡病例大多为5岁以下儿童，并发症包括脑炎、无菌性脑膜炎、肺水肿或肺出血、急性软瘫和心肌炎等。HFMD分布广泛，流行无明显的地区性，全年均可发生，一般5～7月为发病高峰。托幼机构等易感人群集中单位可发生暴发。肠道病毒传染性强、隐性感染比例大、传播途径复杂、传播速度快，控制难度大，容易出现暴发和短时间内较大范围流行。

2.传染源　人是人肠道病毒的唯一宿主，患者和隐性感染者均为本病的传染源，隐性感染者难以鉴别和发现。发病前数天，感染者咽部与粪便就可检出病毒，通常以发病后一周内传染性最强。

3.传播途径　肠道病毒可经胃肠道（粪-口途径）传播，也可经呼吸道（飞沫、咳嗽、打喷嚏等）传播，亦可因接触患者口鼻分泌物、皮肤或黏膜疱疹液及被污染的手及物品等造成传播。尚不能明确是否可经水或食物传播。

4.易感性　人对人肠道病毒普遍易感。不同年龄组均可感染发病，以5岁及以下儿童为主，尤以3岁及以下儿童发病率最高。显性感染和隐性感染后均可获得特异性免疫力，产生的中和抗体可在体内存留较长时间，对同血清型病毒产生比较牢固的免疫力，但不同血清型间鲜有交叉免疫。

【临床表现】　手足口病潜伏期为2～10天，平均3～5天，病程一般为7～10天。

1.普通病例　急性起病，初期有轻度上感症状，部分患儿可伴有咳嗽、流涕、食欲不振、恶心、呕吐和头疼等症状，半数病人发病前1～2天或发病的同时有发热，多在38℃左右。患儿手、足、口、臀四个部位（四部曲）可出现斑丘疹和疱疹，皮疹具有不痛、不痒、不结痂、不结疤的四不特征。疱疹周围可有炎性红晕，疱内液体较少。手、足、口病损在同一患者不一定全部出现。水疱和皮疹通常在1周内消退。

2.重症病例　出现神经系统受累、呼吸及循环功能障碍等表现：①有手足口病临床表现的患者，同时伴有肌阵挛，或脑炎、急性迟缓性麻痹、心肺衰竭、神经源性肺水肿等；②手足口病流行地区的婴幼儿虽无手足口病典型表现，但有发热伴肌阵挛，或脑炎、急性迟缓性麻痹、心肺衰竭、神经源性肺水肿等。少数病例，特别是EV71感染患儿，病情凶险，可致死亡或留有后遗症。

【辅助检查】

1.血常规　一般病例白细胞计数正常或偏高，分类时淋巴细胞较高，中性粒细胞较低。

2.血生化检查　部分病例ALT、AST、CK-MB轻度升高。重症病例血糖可升高。

3.脑脊液检查　外观清亮，压力增高，白细胞计数增多（危重病例多核细胞可多于单核细胞），蛋白正常或轻度增多，糖和氯化物正常。

4.X线胸片　可表现为双肺纹理增多，网络状、点片状、大片状阴影，部分病例以单侧为主，快速进展为双侧大片阴影。

5.磁共振　以脑干、脊髓灰质损害为主。

6. 脑电图　部分病例可表现为弥漫性慢波，少数可出现棘（尖）慢波。

7. 心电图　无特异性改变，可见窦性心动过速或过缓，ST-T改变。

8. 病原学检测　①病毒分离：自咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子、脑脊液或疱疹液及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中分离到肠道病毒，并鉴定为EV71、Cox A16或其他肠道病毒。②核酸检测：自病人血清、咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子、脑脊液或疱疹液及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中检测到肠道病毒核酸，并鉴定为EV71、CoxA16或其他肠道病毒。③血清学检测：急性期与恢复期血清EV71、Cox A16或其他肠道病毒中和抗体有4倍或4倍以上升高。

【诊断及鉴别诊断】　临床诊断主要依据流行病学资料、临床表现、实验室检查，确诊须有病原学证据。主要依据包括：①好发于夏秋季节。②以儿童为主要发病对象，常在婴幼儿集聚的场所发生，呈流行趋势。③临床主要表现为初起发热，白细胞总数轻度升高，继而口腔、手、足等部位黏膜、皮肤出现斑丘疹及疱疹样损害。④病程较短，多在1周内痊愈。

不典型、散在性HFMD很难与出疹发热性疾病鉴别，须做病原学及血清学检查。HFMD常须与下列疾病鉴别。

1. 口蹄疫　由口蹄疫病毒引起，目前有7个血清型、65个亚型。主要侵犯猪、牛、马等家畜。对人虽可致病，但不敏感。一般发生于畜牧区，成人牧民多见，四季均有。口腔黏膜疹易融合成较大溃疡，手背及指、趾间有疹子，有痒痛感。

2. 疱疹性口炎　四季均可发病，以散在为主。一般无皮疹。

3. 疱疹性咽峡炎　可由柯萨奇A组病毒引起，病变在口腔后部如扁桃体、软腭、悬雍垂，很少累及颊黏膜、舌、牙龈。

【治疗】

（一）普通病例治疗

1. 加强隔离　避免交叉感染，适当休息，清淡饮食，做好口腔和皮肤护理。

2. 对症治疗　发热、呕吐、腹泻等给予相应处理。

3. 病因治疗　选用利巴韦林等。

（二）重症病例治疗

1. 合并神经系统受累的病例　①对症治疗：如降温、镇静、止惊（地西泮、苯巴比妥钠、水合氯醛等）；②控制颅高压：限制入量，给予甘露醇脱水，剂量每次0.5～1.0g/kg，Q4h～Q8h，根据病情调整给药时间和剂量，必要时加用呋噻米；③静脉注射丙种球蛋白：每次1g/kg×2次或每次2g/kg×1次；④酌情使用糖皮质激素：甲泼尼龙1～2mg/（kg·d）或氢化可的松3～5mg/（kg·d）或地塞米松0.2～0.5mg/（kg·d），分1～2次静脉滴注。重症病例可短期大剂量冲击疗法：甲泼尼龙15～30mg/（kg·d），3天后减量为小剂量；⑤呼吸衰竭者进行机械通气，加强呼吸管理。

2. 合并呼吸、循环系统受累的病例：①保持呼吸道通畅，吸氧。②建立静脉通路，监测呼吸、心率、血压及血氧饱和度。③呼吸衰竭时及时气管插管，使用正压机械通气，根据血气分析随时调整呼吸参数。④必要时使用血管活性药物、丙种球蛋白等。

（三）中医治疗

急性发作期：清热泻脾，解毒凉血，方用自拟清热泻脾饮。药物组成：金银花、蒲公英、黄芩各10g，连翘9g，野菊花、赤芍、大青叶各12g，石膏15～30g。兼高热有动风之症者加羚羊角、蝉蜕；兼心火之炽盛者，合导赤散；若大便秘结者加大黄、生地黄、苡仁；兼阴虚者加麦冬、知母；兼风热犯肺者加桑叶、苦杏仁。每日1剂，水煎分2次服。

恢复期：理脾助运，兼以清化。外方：谷芽、生意苡仁各15g，蝉蜕6g，钩藤、淡竹叶各9g，甘草5g。每日1剂，水煎分2次服。

【预防】　本病至今尚无特异性预防方法。加强监测、提高监测敏感性是控制本病流行的关键。各地要做好疫情报告（自2008年5月2日起，HFMD纳入丙类传染病管理），托幼单位应做好晨

间检查，及时发现病人，采集标本，明确病原学诊断，并做好患者粪便及其用具的消毒处理，预防疾病的蔓延扩散。流行期间，家长应尽量少让孩子到拥挤的公共场所，减少感染的机会。医院应加强预防，设立专门诊室，严防交叉感染。在伴有严重合并症的HFMD流行地区，密切接触患者的体弱婴幼儿可注射丙种球蛋白。

第二节 细菌感染

一、猩红热

猩红热（scarlet fever）是一种由A族溶血性链球菌所致的急性呼吸道传染病，其临床以发热、咽峡炎、全身弥漫性红色皮疹及疹退后皮肤脱屑为特征。多见于3～7岁的儿童，少数患儿于病后2～3周可发生风湿热或急性肾小球肾炎。

【病因】 病原菌为A组β型溶血性链球菌。其直径约0.6～1.0μm，依据其表面抗原M，可分为80个血清型。该M蛋白是细菌的菌体成分，对中性粒细胞和血小板都有免疫毒性作用。链球菌能产生A、B、C三种抗原性不同的红疹毒素，其抗体无交叉保护力，均能致发热和猩红热皮疹。此外，该细菌还能产生链激酶和透明质酸酶，前者可溶解血块并阻止血液凝固，后者可溶解组织间的透明质酸，使细菌在组织内扩散。细菌的致热性外毒素可引起发热、头痛等全身中毒症状。

A组β型溶血性链球菌对热及干燥抵抗力不强，经55℃处理30分钟可全部灭活，也很容易被各种消毒剂杀死，但在0℃环境中可生活几个月。

【流行病学】 猩红热通过飞沫传播，由于这种链球菌在外界环境中普遍存在，带菌者和不典型的病例为主要传染源，急性病人因比较容易引起重视，及时隔离，直接传播机会反而较少。被污染的日常用品的间接传播偶可发生，皮肤脱屑本身没有传染性。人群普遍易感，冬春季为发病高峰，夏秋季较少。

【发病机制及病理】 溶血性链球菌从呼吸道侵入咽、扁桃体，引起局部炎症，表现为咽峡及扁桃体急性充血、水肿，有中性粒细胞浸润，纤维素渗出，可为卡他性，脓性或膜性，并可向邻近组织器官扩散，亦可通过血源播散。炎症病灶处溶血性链球菌产生红斑毒素，经吸收后使机体表皮毛细血管扩张，真皮层广泛充血，在毛囊口周围有淋巴细胞及单核细胞浸润，形成猩红热样皮疹。恢复期表皮细胞角化过度，并逐渐脱落形成临床上的脱皮。舌乳头红肿突起，形成杨梅舌。重型患者可有全身淋巴结、肝、脾等网状内皮组织增生，心肌发生中毒性退行性变。部分患者于2～3周后出现变态反应，主要表现为肾小球肾炎或风湿热。

【临床表观】

1. 潜伏期　通常为2～3天，短者1天，长者5～6天。外科性猩红热潜伏期较短，一般为1～2天。

2. 前驱期　从发病到出疹为前驱期，一般不超过24小时，少数病例可达2天。起病多急骤，当局部细菌繁殖到一定数量，并产生足够的外毒素时即出现症状，有畏寒，高热伴头痛、恶心、呕吐、咽痛等。婴儿在起病时烦躁或惊厥。检查时可见咽部炎症，轻者仅咽部或扁桃体充血，重者咽及软腭有脓性渗出物和点状红疹或出血性红疹，或可有假膜形成。颈及颌下淋巴结肿大及压痛。

3. 出疹期　多见于发病后1～2天出疹。皮疹从耳后，颈及上胸部，然后迅速波及躯干及上肢，最后到下肢。皮疹特点是全身皮肤弥漫性发红，其上有点状红色皮疹，高出皮面，扪之有粗糙感，压之退色，有痒感，疹间无正常皮肤可见，以手按压则红色可暂时消退数秒钟，出现苍白的手印，此种现象称为贫血性皮肤划痕，为猩红热的特征之一。在皮肤皱褶处，如腋窝、肘弯和腹股沟等处，皮疹密集成线压之不退，称为帕氏线，为猩红热特征之二。前驱期或发疹初期，舌质淡红，其上被覆灰白色苔，边缘充血浮肿，舌刺突起，2～3天后舌苔由边缘消退，舌面清净呈牛肉样深红色，舌刺红肿明显，突出于舌面上，形成“杨梅”样舌，为猩红热特征之三。猩红热病人还可出现口周

苍白区，系口周皮肤与面颊部发红的皮肤比较相对苍白，但其诊断价值不及以上特征重要，因其他发热性疾病如肺炎，麻疹有时亦会出现类似情况。

4. 恢复期　皮疹于3～5天后颜色转暗，逐渐隐退。并按出疹先后顺序脱皮，皮疹愈多，脱屑愈明显。轻症患者呈细屑状或片状屑。重症患者有时呈大片脱皮，以指、趾部最显。此时全身中毒症状及局部炎症也很快消退。此期约1周左右。

除了上述典型的临床表现外，随着细菌毒力的强弱，侵入部位的差异和机体反应性的不同，又有其特殊表现：

1. 脓毒型　咽峡炎明显，渗出物多，局部黏膜可坏死而形成溃疡。细菌扩散到附近组织，发生化脓性中耳炎、鼻旁窦炎、乳突炎及颈部淋巴结炎，重者导致败血症。目前该型已较少见。

2. 中毒型　全身中毒症状重，高热40℃以上。往往出现意识障碍、萎靡、嗜睡或烦躁，重者谵妄，惊厥及昏迷。亦可呈循环衰竭及中毒性心肌炎表现。皮疹可为出血性，延时较久，但咽峡炎不明显。此型患者易引起全身或局部的细菌感染性并发症。自抗生素应用以来，已很少见到。

3. 外科型（包括产科型）　病原菌通过咽外途径如伤口、产道、烧、烫伤创面或皮肤感染侵入人体引起发病，其皮疹先出现于细菌入侵部位附近，邻近的淋巴结炎较显著，全身症状轻，咽扁桃体无炎症。预后良好。

【辅助检查】

1. 血象　患儿白细胞总数增加，约在（10～20）$\times 10^9$/L，中性粒细胞可达80%以上，严重者可出现中毒颗粒。

2. 血清学检查　可用免疫荧光法检测咽拭涂片进行快速诊断。

3. 细菌培养　从鼻咽拭子或其他病灶内取标本作细菌培养。

【诊断和鉴别诊断】　典型皮疹、帕氏线，“杨梅”舌等是诊断猩红热的主要依据，再结合全身症状如发热、咽痛、扁桃体红肿，以及流行病学特点，诊断并不难。诊断困难者多系极轻和极重的或就诊时恰在出疹期与脱屑期之间，缺乏显著症状的病例。应仔细询问病史，体检时尤需注意本病特征性表现。咽拭子细菌培养阳性有助于诊断。

本病应与下列疾病作鉴别诊断：

1. 风疹　其皮疹有时与猩红热不易鉴别，但枕后淋巴结肿大，白细胞减少，当地流行情况可供鉴别。

2. 麻疹　典型麻疹皮疹与猩红热皮疹不相同，但在麻疹前驱期偶或暂现猩红热样的皮疹，反之猩红热患儿四肢有时可见麻疹样皮疹。但麻疹的卡他症状，麻疹黏膜斑，皮疹特点及出疹顺序及疹退后的色素沉着，白细胞降低，流行史等有助于鉴别。

3. 药物疹　奎宁、苯巴比妥、磺胺类、安替比林、颠茄合剂、阿托品等药物，有时可致皮肤弥漫性潮红，或可表现为斑丘疹。但缺乏全身症状、无咽峡炎征，皮疹分布不均匀，主要靠仔细询问药物史有助鉴别。

4. 金黄色葡萄球菌败血症　部分金黄色葡萄球菌可产生红斑毒素也可引起类似猩红热样皮疹，与中毒型猩红热不易鉴别，其皮疹多在起病后3～5天出现，持续时间较短，中毒症状更为明显，大多有金黄色葡萄球菌感染灶，病灶的细菌培养、血培养有助于鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗　供给充分的营养、热量。在发热，咽痛期间可给予流质或半流质饮食，保持口腔清洁，较大儿童可用温盐水漱口。高热者，应物理降温或用退热剂。

2. 抗菌治疗　青霉素能迅速消灭病原菌，预防和治疗脓毒并发症，是治疗猩红热的首选药物。更重要的在于预防并发症如急性肾小球肾炎和急性风湿热的发生。治疗开始愈早，预防效果愈好。青霉素剂量每日5万U/kg，分2次肌注。严重感染者，剂量可加大到10～20万U/kg，静脉滴注。青霉素过敏者可用红霉素，剂量每日30～40mg/kg，分4次口服，疗程7～10天。

【预防】

1. 早期隔离病人　明确诊断后将患儿进行隔离治疗，由于早期使用抗生素，病原菌很快消失，隔离期限缩短为1周。病情不需住院者，尽可能在家隔离治疗。最好咽培养3次阴性后解除隔离。

2. 接触者的处理　儿童机构发生猩红热时，应严密观察接触者。认真进行晨间检查，有条件可做咽拭子培养。对可疑猩红热、咽峡炎患者及带菌者，都应给予隔离治疗。

二、中毒型细菌性痢疾

细菌性痢疾（bacillary dysentery）是由志贺菌属引起的肠道传染病，而中毒型细菌性痢疾（bacillary dysentery, toxic type）则是急性细菌性痢疾的危重型。起病急骤，临床以高热、嗜睡、惊厥、迅速发生休克及昏迷为特征。本病多见于3～5岁体格健康的儿童，病死率高，必须积极抢救。

【病因及流行病学】　本病的病原体为痢疾杆菌，属肠杆菌的志贺菌属。志贺菌属分成A、B、C、D四群，A群也称痢疾志贺菌，B群也称福氏志贺菌，C群也称鲍氏志贺菌，D群也称宋内志贺菌。我国引起流行的多数为福氏志贺菌，其次为宋内志贺菌。

急性、慢性痢疾病人及带菌者是主要传染源。其传播方式通过消化道传播。本病夏秋多见，多见于体格健壮的小儿，发病年龄以3～5岁多见。

【发病机制】　目前尚未完全清楚。志贺菌侵袭人体后，细菌裂解，产生大量内毒素和少量外毒素。志贺菌内毒素从肠壁吸收入血，引起发热、毒血症及微循环障碍。内毒素作用于肾上腺髓质及兴奋交感神经系统释放肾上腺素及去甲肾上腺素等，使小动脉和小静脉发生痉挛性收缩。内毒素直接作用或通过刺激网状内皮系统，使组氨酸脱羧酶活性增加，或通过溶酶体释放，导致大量血管扩张物质释放，使血浆外渗，血液浓缩。此外，血小板凝聚，释放血小板因子3，促进血管内凝血，加重微循环障碍。

本病的上述病变在脑组织中最为明显，可发生脑水肿，甚至脑疝，临床表现为昏迷、抽搐及呼吸衰竭，常是导致中毒型细菌性痢疾的死亡原因。

【病理】　本病的肠道病变轻而不典型，特别在疾病的早期中毒症状虽极严重，但病理改变并不明显。甚至在死亡病例中，结肠仅见充血、水肿。主要病理改变为大脑及脑干水肿，神经细胞变性及点状出血，肾小管上皮细胞变性坏死，部分肾上腺充血、皮质出血和萎缩。

【临床表现】　本病潜伏期通常为1～2天，但可短至数小时，长达8天。

（一）发病特点　起病急骤，突发高热，常在肠道症状出现前发生惊厥，短时期内（一般在数小时内）即可出现中毒症状。起病后体温很快上升至39℃以上，可达40～41℃，可伴有头痛，畏寒等症状，但无上呼吸道感染症状。肠道症状往往在数小时或十数小时后出现，故常被误诊为其他热性疾病。

（二）分型　根据其临床表现，分为如下三型。

1. 休克型（皮肤内脏微循环障碍型）　主要表现为感染性休克。初起面色灰白，唇周青灰，四肢冷，指趾甲发白，脉细速，心率增快。后期出现青紫，血压下降，尿量减少，脉细速或细弱，甚至不能触及，心音低钝，无尿。重者青紫严重，心率减慢，心音微弱，血压测不出。并可同时伴心、肺、血液及肾脏等多器官功能不全的表现。

2. 脑型（脑微循环障碍型）　病初起时小儿烦躁或萎靡、嗜睡，严重者出现惊厥。惊厥可反复发作，开始时发作前后神志清楚，继之可转入谵妄昏迷，并可在持续惊厥后呼吸突然停止，这是由于脑细胞缺氧引起脑水肿产生脑疝所致。眼底检查可见小动脉直径变细，小静脉淤血扩张。此型较重，病死率高。

3. 肺型（肺微循环障碍型）　主要表现为呼吸窘迫综合征。以肺微循环障碍为主，常由中毒型细菌性痢疾的休克型或脑型发展而来，病情危重，病死率高。

4. 混合型　上述两型或三型同时存在或先后出现，此型极为凶险，病死率更高。

【辅助检查】

1. 血常规　白细胞总数及中性粒细胞增高，但发热仅数小时的患儿可以不高。

2. 大便常规　可见成堆白细胞、吞噬细胞和红细胞。尚无腹泻的早期病例，应用生理盐水灌肠后作粪便检查。粪便常规一次正常，不能排除该病的诊断，需要复查。

3. 便培养　可分离出志贺菌属痢疾杆菌。

4. 血清学检测　与细菌培养相比，可早期快速诊断。但易出现假阳性。

5. 特异性核酸检测　采用核酸杂交或聚合酶链反应可直接检查大便中的痢疾杆菌核酸，其灵敏度较高，特异性较强，快捷方便，是较有发展前途的检测方法。

【诊断及鉴别诊断】　3～5岁的健康儿童，夏秋季节突然高热，伴反复惊厥、脑病和休克表现者，均应考虑本病。可用肛拭子或灌肠取便，若镜检发现大量脓细胞或红细胞可确定诊断，但需与下列疾病相鉴别。

1. 上呼吸道感染　本病初起高热可伴有惊厥，但惊厥很少反复，且高热时及惊厥后精神尚可，面颊潮红，而毒痢患者常精神萎靡，面色灰白。还可结合两者的接触史以资区别。

2. 流行性乙型脑炎　本病也有发热，惊厥等表现。但本病的热度是逐日升高的，初1～2天热度并不很高，常不引起家属注意，神经症状也常在发热1～2天后出现。乙脑很少有循环障碍的症状。脑脊液检查可资鉴别。

3. 流行性脑膜炎　本病也有高热、惊厥、昏迷，亦可伴有面灰肢冷而很快发展为休克者。但流脑常伴有呕吐，皮肤出血点或出血斑，脑膜刺激征亦较为明显，且多见于冬春季节。脑脊液检查可资区别。

4. 大叶性肺炎、尿道感染或败血症　这类细菌性感染亦常以发高热起病，偶尔也可发生抽搐，面色苍白等中毒症状，鉴别需依赖肺部体征，胸部X线检查，尿常规及血培养等加以区别。

5. 坏死性出血性小肠炎　本病常以发热起病，有血便，粪便具有特殊的臭味，腹痛较剧。热度一般不高，腹泻症状明显，严重时便血较多。休克常出现在后期。

【治疗】　本病病情凶险，必须及时抢救治疗。

1. 降温止惊　可采用物理、药物降温或亚冬眠疗法。持续惊厥者，可用地西泮0.3mg/kg肌肉注射或静脉注射（最大剂量≤每次10mg）；或用水合氯醛40～60mg/kg保留灌肠；或苯巴比妥钠肌肉注射。

2. 控制感染　通常选用两种痢疾杆菌敏感的抗生素静脉滴注。因近年来痢疾杆菌对氨苄青霉素、庆大霉素等耐药菌株日益增多，故可选用丁胺卡那霉素、头孢噻肟钠或头孢曲松钠等药物。

3. 抗休克治疗

（1）扩充血容量，纠正酸中毒，维持水、电解质酸碱平衡。

（2）改善微循环　在充分扩容的基础上，适当应用血管活性药物，如多巴胺、酚妥拉明等。

（3）应用糖皮质激素　可及早应用。地塞米松每次0.2～0.5mg/kg静滴，每天1～2次，疗程3～5天。

4. 防治脑水肿和呼吸衰竭　首选20%甘露醇减低颅内压，剂量每次0.5～1g/kg静脉注射，每天3～4次，疗程3～5天，必要时与利尿剂交替使用。此外，保持患儿呼吸道通畅，保证血氧在正常范围内，若出现呼吸衰竭，及早给予机械通气治疗。

三、败血症

败血症（septicemia）过去的定义系指致病菌进入血循环并在其中繁殖，产生毒素而引起的全身性严重感染。近年来，对败血症的研究越来越重视机体对微生物及其毒素所产生的全身反应，并将宿主对微生物感染的全身反应称之为sepsis（又称为脓毒症），其病原包括引起人类感染的一切微生物。与之相关的另一主要概念为全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome,

SIRS），是指人体对各种损害所引起的全身性炎症反应。败血症是指病人有感染（病原学或临床）和SIRS表现。重症败血症是指败血症病人出现了低灌注和脏器功能失调。

【病因】 各种致病菌都可引起败血症。G^+球菌主要为葡萄球菌、肠球菌和链球菌；G^-细菌主要为大肠埃希菌，肺炎克雷伯杆菌、假单胞菌属、变形杆菌、克雷白菌属等；厌氧菌以脆弱类杆菌、梭状芽胞杆菌及消化道链状菌为多见；真菌以白色念珠菌为多见，其次为曲菌、隐球菌等；其他还有一些致病力很弱的条件致病菌，如腐生葡萄球菌、分枝杆菌等，败血症致病菌种类可因不同年龄、性别、感染灶、原发病、免疫功能、感染场所和不同地区有一定差别。抗生素应用以来，特别是随着新型抗生素的不断问世和广泛应用于临床，使G^+球菌有所下降，G^-菌及耐药菌株逐年上升。但近年来G^+菌又有所抬头，且复数菌感染常见。在细菌学方面，G^+球菌中金葡菌已取代肺炎球菌而占主导地位，G^-菌中肺炎杆菌、假单孢菌属、阴沟杆菌、不动杆菌等大幅度增加，厌氧菌和真菌也逐渐增多。由于糖皮质激素等免疫抑制剂及抗肿瘤药物的广泛应用，随着防御功能受损，致使一些既往认为不致病或致病力弱的条件致病菌引起的败血症亦有所增加。

【发病机制】 过去强调病原体对机体的损伤和侵袭性，如今揭示了机体对病原体的反应，尤其突出了机体炎症激活和免疫防御的作用机制，并且认识到这种复杂机体反应的程度、范围决定了感染的方向、速度和结局。

正常人体有效的防御与免疫功能可防止病原微生物的入侵或迅速将入侵微生物杀灭。侵入人体的病原微生物能否引起败血症，不仅与微生物的毒力及数量有关，更重要的是取决于人体的免疫防御机能。当人体的抵抗力因各种慢性疾病，皮肤黏膜屏障破坏、免疫抑制而受到削弱时，致病微生物可自局部侵入血循环，细菌进入血循环后，在生长、增殖的同时产生了大量毒素，G^-杆菌释放出的内毒素或G^+细菌胞膜含有的脂质胞壁酸与肽聚糖形成的复合物首先造成机体组织受损，进而激活TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IFNγ等细胞因子，由此触发了机体对入侵细菌的阻抑反应，称为SIRS，激活补体系统、凝血系统、血管舒缓素、激肽系统等，造成广泛的内皮细胞损伤、凝血及纤溶过程改变，血管张力丧失及心肌抑制，引发感染性休克、DIC和多器官功能衰竭（MOF）。详见图10-1。

【病理】 败血症患者共同的和最显著的病理变化是毒血症引起的中毒改变。组织器官细胞变性、微血管栓塞、组织坏死与出血。除肺、肠、肝、肾、肾上腺等具有上述病变外，心、脾也常被波及。脏器可呈混浊肿胀，细胞变性与灶状坏死和炎症细胞浸润。

【临床表现】

（一）原发感染灶 多数败血症病人都有轻重不等的原发感染灶，各种病原菌的原发局部炎症与细菌在人体存在的部位有关。原发感染灶的特点为所在部位红、肿、热、痛和功能障碍，其毒素入血也可引起不同程度的毒血症表现，如发热、畏寒、身痛与乏力等。

（二）感染中毒症状 大多起病较急，突然发热或先有畏冷或寒战，继之高热，呈弛张热、稽留热、间隙热或不定型。体弱、重症营养不良和小婴儿可不发热，甚至体温低于正常。精神萎靡或烦躁不安，面色苍白或青灰、头痛、肌肉、关节酸痛、软弱无力、不思饮食、气急、脉速，甚至呼吸困难。少数患者可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状。重者可出现中毒性脑病、中毒性心肌炎、肝炎、肠麻痹、感染性休克、DIC等。

（三）皮疹 可有出血点、斑疹、丘疹或荨麻疹等。金葡菌败血症可出现猩红热样皮疹、荨麻疹；脑膜炎双球菌败血症常有大小不等的瘀点、瘀斑。坏死性皮疹可见于铜绿假单胞菌败血症。

（四）肝脾大 一般仅轻度增大，当发生中毒性肝炎或肝脓肿时则肝增大显著且伴明显压痛，并可出现黄疸。

（五）迁徙性病灶 随病原菌而不同，常见的迁徙性病灶有皮下及深部肌肉脓肿、肺炎、渗出性胸膜炎、肺脓肿、脓胸、感染性心内膜炎、化脓性心包炎、脑脓肿、骨髓炎等。

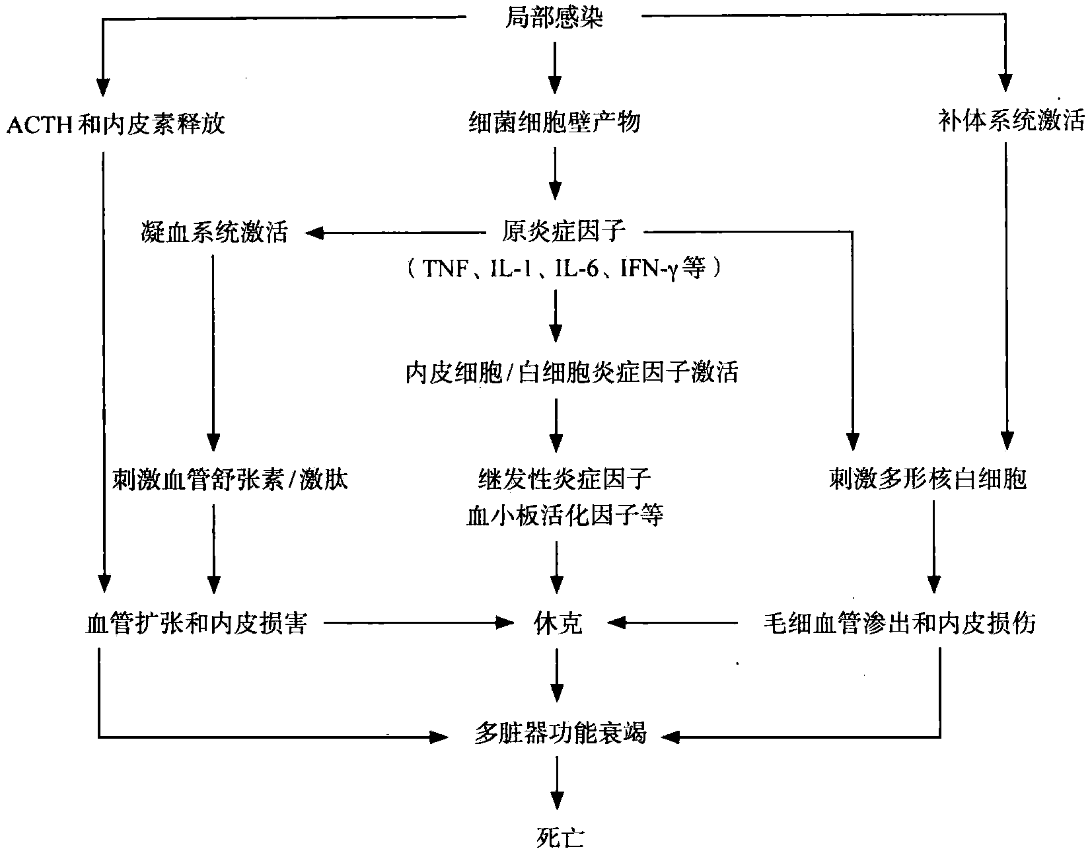


图10-1　败血症的病理过程

【辅助检查】

（一）血象　白细胞总数以及中性粒细胞增加，核左移，胞浆中出现中毒颗粒。重症或衰弱者白细胞总数减少，红细胞以及血红蛋白常降低，重者血小板减少。

（二）病原学检查　可送血及骨髓培养、原发病灶及迁徙病灶的脓液培养及涂片和瘀点涂片寻找病原菌。为提高病原菌检出率，尽量于早期、抗菌药物治疗之前多次于发热和寒战发作期间采血，连续两次或同时从不同部位取双份标本，以便能分清是污染还是致病菌。必要时应同时做厌氧菌，L型细菌和真菌培养。

（三）其他检查　鲎溶解物试验（LLT）可检测血清等标本中G^-杆菌的内毒素，有助于判断G^-杆菌败血症，但不能鉴别为何种病原菌。聚合酶链反应（PCR）可用于检测病原菌DNA，方法快速，敏感性强，但易出现假阳性。对流免疫电泳、乳胶凝集试验用于检测病原菌抗原，有辅助诊断价值。

【诊断与鉴别诊断】　凡急性发热、白细胞及中性粒细胞明显增高，而无局限于某一系统的急性感染时，都应考虑有败血症的可能。凡新近有皮肤感染、外伤，特别有挤压疮疖史者，或者呼吸道、尿路等感染病灶或各处局灶感染虽经有效抗菌药物治疗体温仍未控制且感染中毒症状明显，应高度怀疑败血症的可能。如在病程中出现皮疹、肝脾大、迁徙性脓肿等，则败血症的临床诊断可基本成立。血培养（和骨髓培养）阳性为败血症确诊的依据，但一次血培养阴性不能否定败血症的诊断。对病情较严重或弱小婴儿，一有败血症可疑迹象，即应作必要的有效治疗，先行经验治疗，不需等血培养结果。

败血症应与伤寒、粟粒性肺结核、恶性组织细胞病、结缔组织病如幼年特发性关节炎（全身型）等相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗　患儿宜卧床休息，加强护理，供给营养丰富食品及足够液体，注意电解质平

衡及维生素补充，防止褥疮等发生，对危重体弱者可静脉给予丙种球蛋白或少量多次输入血浆、全血或白蛋白。感染中毒症状严重者可在足量应用有效抗生素的同时给予糖皮质激素短程（3～5天）治疗。

（二）抗菌治疗 应尽早使用抗生素，在未获得病原学结果之前应根据情况给予抗菌药物经验治疗，以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。常选用二联或三联杀菌性抗生素联合静脉给药，2～3周病情稳定后改用肌注或口服。疗程需持续到症状改善，退热后2～3周，或血培养转阴后1～2周或连续2～3次血培养阴性后方可停药。

如针对革兰阳性球菌：用青霉素加氨基糖甙类（丁胺卡那霉素或庆大霉素）；金黄色葡萄球菌耐药菌株可用万古霉素。耐药的革兰阴性菌可用头孢三代抗生素；对超广谱β内酰胺酶阳性的革兰阴性菌则应用碳氢酶素的抗生素，如泰能（imipenen）或美平（Meropenen）。真菌败血症则选用氟康唑、两性霉素等。厌氧菌用甲硝唑（灭滴灵）或氯霉素，亦可用青霉素。军团菌用红霉素或利福平。抗生素宜用足量或大剂量静脉给药，无尿或少尿者不宜用对肾脏有毒副作用的药物。

如有化脓病灶，则在全身应用抗生素的同时还应进行外科切开引流或穿刺排脓等处理。

（三）并发症的防治

1.感染性休克，详见第十八章第三节。

2.原发炎症及迁徙性化脓性炎症或脓肿，应及时进行处理，有效引流。

3.基础病的治疗，败血症易在某些有基础疾病患者发生，如糖尿病、肝硬化、慢性肾炎、恶性肿瘤等。对这些基础疾病仍应继续治疗。

第三节 结 核 病

一、总论

结核病（tuberculosis）是由结核分枝杆菌（mycobacterium tuberculosis，简称结核杆菌）引起的慢性感染性疾病。全身各个脏器均可受累，但以肺结核最常见。从上世纪80年代人类免疫缺陷病毒（HIV）的流行和AIDS的出现，耐多药结核菌株（MDR-TB）的产生，成为了结核病流行的一个严重问题，许多国家的结核发病率有所回升，目前全球有1/3的人感染结核杆菌，有2000万人患活动性肺结核，每年新发结核病人达800万～1000万，到2005年全球结核病新发病例将达到1020万人，每年死于结核病人约300万。因此1993年WHO宣布全球结核处于紧急状态（global emergency）。2002年WHO认定全世界22个国家为结核病高发国家，我国即在其中。我国第四次全国结核病流行病学抽样调查结果显示：涂阳肺结核患病率122/10万，估算全国现有涂阳肺结核病人约150万；菌阳肺结核患病率160/10万，估算全国现有菌阳肺结核病人约200万；活动性肺结核患病率367/10万，估算全国现有肺结核病人约450万。为了预防和控制结核病的传染与流行，1995年WHO首次提出新的"WHO结核病控制战略"即"控制传染源"和"直接督导治疗+短程化疗（directly observed therapy short couse，DOTS）"。1997年已将每年3月24日定为世界结核病防治日。

【病因】 结核菌属于分枝杆菌属，具有抗酸性，为需氧菌，革兰染色阳性，抗酸染色呈红色。分裂繁殖缓慢，在固体培养基上需4～6周才出现菌落。然而用同位素标记的选择性营养液体培养基（BACTEC）放射测量系统中生长1～3周即可鉴别。结核杆菌可分为4型：人型、牛型、鸟型和鼠型，对人类致病的主要为人型和牛型，其中人型是人类结核病的主要病原体。

【流行病学】

1.传染源 开放性肺结核（open pulmonary tuberculosis）患者是主要传染源，正规化疗2～4周后，随着痰菌排量减少而传染性降低。

2.传播途径 呼吸道为主要传染途径，小儿吸入带结核菌的飞沫或尘埃后即可引起感染，形成肺部原发病灶。少数经消化道传染者，产生咽部或肠道原发病灶；经皮肤或胎盘传染者少见。

3. 易感人群　生活贫困、居住拥挤、营养不良、社会经济落后等是人群结核病高发的原因。新生儿对结核菌非常易感。儿童发病与否主要取决于：①结核菌的毒力及数量；②机体抵抗力的强弱：患麻疹、百日咳及白血病、淋巴瘤或艾滋病等小儿免疫功能受抑制和接受免疫抑制剂治疗者尤其好发结核病；③遗传因素：与本病的发生有一定关系。单卵双胎儿结核病的一致性明显高于双卵双胎儿；亚洲人种（主要为菲律宾）发病率最高，白人最低；身材瘦长者较矮胖者易感。另外，经研究发现组织相容性抗原（HLA）与结核病密切相关，特别是有HLA-BW_{35}抗原者发生结核病的危险性比一般小儿高7倍。

【发病机制】　小儿初次接触结核杆菌后是否发展为结核病，主要与机体的免疫力，细菌的毒力和数量有关，尤其与细胞免疫力强弱相关。机体在感染结核菌后，在产生免疫力的同时，也产生变态反应，均为致敏T细胞介导的，是同一细胞免疫过程的两种不同表现。

1. 细胞介导的免疫反应　巨噬细胞吞噬和消化结核杆菌，并将特异性抗原传递给辅助T淋巴细胞（$CD4^+$细胞），巨噬细胞（主要为树突状细胞）分泌IL-12，诱导$CD4^+$细胞向TH1细胞极化，分泌和释放IFN-γ。IFN-γ进一步促进单核细胞聚积、激活、增殖和分化，产生大量反应性产物、释放氧化酶和消化酶及其他杀菌素，以便吞噬和杀灭更多的结核杆菌。IFN-γ增强细胞毒性T淋巴细胞（CTL、$CD8^+$细胞）和自然杀伤（NK）细胞的活性，溶解已吞噬结核杆菌和受抗原作用的巨噬细胞。上述细胞免疫反应，可最终消灭结核杆菌，但亦可导致宿主细胞和组织破坏。当细胞免疫反应不足以杀灭结核杆菌时，结核杆菌尚可通过巨噬细胞经淋巴管扩散到淋巴结。

2. 迟发型变态反应　是宿主对结核菌及其产物的超常免疫反应，亦由T细胞介导，以巨噬细胞为效应细胞。在一定条件下，如局部聚积的抗原量较低时，这种反应有利于预防外源性再感染和在局部扑灭血源播散结核杆菌，但在大多数情况下，由于迟发型变态反应直接和间接作用，引起细胞坏死及干酪样改变，甚至形成空洞。

感染结核杆菌后机体可获得免疫力，90%可终生不发病；5%因免疫力低下当即发病，是为原发性肺结核。另5%仅于日后机体免疫力降低时才发病，称为继发性肺结核，是成人肺结核的主要类型。初染结核杆菌除潜匿于胸部淋巴结外，亦可随感染初期菌血症转到其他脏器，并长期潜伏，成为肺外结核（extra pulmonary tuberculosis）发病的来源。

【诊断】　力求早期诊断。包括发现病灶，决定其性质、范围和是否排菌，并确定其是否活动，以作为预防和治疗的根据。

（一）病史

1. 结核中毒症状　有无长期低热、轻咳、盗汗、乏力、食欲减退、消瘦等。

2. 结核病接触史　应特别注意家庭病史，肯定的开放性结核病接触史对诊断有重要意义，年龄愈小，意义愈大。

3. 卡介苗接种史　接种卡介苗可能提高对结核病的抵抗力，应仔细检查患儿双上臂有无卡介苗接种后疤痕。

4. 急性传染病史，特别是麻疹、百日咳等可使机体免疫功能暂时降低，致使体内隐伏的结核病灶活动、恶化，或成为感染结核病的诱因。

5. 结核过敏表现　如结节性红斑、疱疹性结膜炎等。

（二）结核菌素试验　小儿受结核菌感染4～8周后，作结核菌素试验即呈阳性反应。其发生机制主要是由于致敏淋巴细胞和巨噬细胞积聚在真皮的血管周围，分泌TH1类细胞因子IFN-γ，诱发炎症反应，血管通透性增高，在注射局部形成硬结所致。结素反应属于迟发型变态反应。

1. 试验方法　常用的结核菌素皮内试验为皮内注射0.1ml含5个结核菌素单位的纯蛋白衍化物（protein purified derivative，PPD）。一般注入左前臂掌侧面中下1/3交界处皮内，使之形成直径为6～10mm的皮丘，48～72小时后观测反应结果，测定局部硬结的直径，取纵、横两者的平均直径来判断其反应强度。硬结平均直径不足5mm为阴性，≥5mm为阳性（+）；10～19mm为中度阳性

（++），≥20mm为强阳性（+++），局部除硬结外，还有水疱、破溃、淋巴管炎及双圈反应等为极强阳性反应（++++）。

若患儿结核变态反应强烈如患疱疹性结膜炎，结节性红斑或一过性多发性结核过敏性关节炎等，宜用1个结核菌素单位的PPD试验，以防局部的过度反应及可能的病灶反应。

2. 临床意义　结核菌素皮试的结果应根据试验的目的分析，硬结大小的阳性意义随有关流行病学因素而异。

（1）阳性反应：见于：①接种卡介苗后；②年长儿无明显临床症状仅呈一般阳性反应，表示曾感染过结核杆菌；③婴幼儿尤其是未接种卡介苗者，中度阳性反应多表示体内有新的结核病灶。年龄愈小，活动性结核可能性愈大；④强阳性和极强阳性反应者，表明体内有活动性结核病；⑤由阴性反应转为阳性反应，或反应强度由原来小于10mm增至大于10mm，且增幅超过6mm时，表明新近有感染。

由于广泛推行卡介苗接种，结核菌素试验的诊断价值受到一定限制。接种卡介苗后与自然感染阳性反应的主要区别见表10-2。此外，非结核分枝杆菌感染也可致PPD皮试阳性。

表10-2　接种卡介苗与自然感染阳性反应的主要区别

	接种卡介苗后	自然感染
硬结直径	多为5～9mm	多为10～20mm
硬结颜色	浅红	深红
硬结质地	较软、边缘不整	较硬、边缘清楚
阳性反应持续时间	较短，2～3天即消失	较长，可达7～10天以上
阳性反应的变化	有较明显的逐年减弱倾向，一般于3～5年内逐渐消失	短时间内反应无减弱倾向，可持续若干年，甚至终身

（2）阴性反应：见于：①未感染过结核；②结核迟发性变态反应前期（初次感染后4～8周内）；③假阴性反应，由于机体免疫功能低下或受抑制所致，如部分危重结核病；急性传染病如麻疹、水痘、风疹、百日咳等；体质极度衰弱者如重度营养不良，重度脱水，重度水肿等，应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗时；原发或继发免疫缺陷病；④技术误差或结核菌素失效。

（三）实验室检查

1. 结核杆菌检查　从痰、胃液（婴幼儿可抽取空腹胃液）、脑脊液、浆膜腔液中找到结核杆菌是重要的确诊手段。采用厚涂片法或荧光染色法检查结核杆菌的阳性率较高。BACTEC系统为一标准化培养系统，其主要原理为测定分枝杆菌的代谢产物，结核杆菌阳性培养时间需2周左右，可用于鉴别结核菌群与非典型分枝杆菌。

结核杆菌L型是结核杆菌在形态、结构、染色等方面的一种变异型，可引起无反应性结核病，易通过胎盘感染胎儿，治疗效果不佳。此型结核杆菌抗酸染色不易被发现，常规方法难于培养，故建立L型菌培养分离技术对结核病的诊断有重要实用价值。

2. 免疫学诊断及分子生物学诊断

（1）酶联免疫吸附试验（ELISA）：用于检测结核病人血清、浆膜腔液、脑脊液等的抗结核杆菌抗体，可作为结核病辅助诊断指标之一。该项诊断关键在于所用抗原应具有特异性和强的免疫原性。近十多年来纯化抗原有了较大进展，提高了诊断的可靠性。

（2）酶联免疫电泳技术（ELIEP）：是将ELISA与电泳结合起来的一项免疫技术，是对各种结核性疾病较为可靠的血清学诊断方法。

（3）DNA探针：用基因探针技术和分枝杆菌DNA放大和杂交技术，能快速检测结核杆菌。

（4）聚合酶链式反应（PCR）：选择性地扩增对结核杆菌复合物有特异性的MP-B_{64}蛋白质的编码基因片断，以快速诊断结核病。临床应用的最大问题是假阳性和假阴性，关键在于试剂的标准化、

操作的规范化及建立质控管理体系。

（5）线条DNA探针杂交试验：将不同寡聚核苷酸探针固定在硝酸纤维膜上，与PCR扩增产物杂交反应，以诊断多耐药结核病（multidrugs resistant tuberculosis，MDR-TB）。

（6）结核分枝杆菌蛋白芯片检测结核抗体：利用结核分枝杆菌抗体蛋白芯片试剂对结核菌重组蛋白抗原16KD和38KD蛋白及脂阿拉伯甘露聚糖（LAM）进行检测，诊断结核病的特异性及灵敏度较高，尤其是对肺外结核病的敏感性较高。

（7）结核感染T细胞斑点实验（T-SPOT. TB）：T-SPOT. TB是一种γ干扰素释放分析，用酶联免疫斑点技术检测对6kD早期分泌靶向抗原和10kD培养滤过蛋白肽段库反应的T细胞以诊断结核感染。其具有高度的敏感性和特异性，不受机体免疫力及卡介苗接种的影响。可用于结核病的快速诊断，尤其是对于结核病和非结核分枝杆菌病的早期鉴别。

3. 血沉　多增快，结合临床表现及X线检查可协助判断结核病的活动性。

（四）结核病影像学诊断

1. X线检查　胸部X线检查是筛查小儿结核病不可缺少的重要手段，除后前位胸片外，同时应拍侧位片。可检出结核病灶的范围、性质、类型、活动或进展情况。重复检查有助于结核与非结核疾患的鉴别，亦可观察治疗效果。

2. 计算机断层扫描　胸部CT检查对肺结核的诊断及鉴别诊断很有意义，有利于发现隐蔽区病灶。特别是高分辨薄切CT可显示早期（2周内）粟粒性肺结核，≥4mm的肺门纵隔淋巴结。淋巴结的钙化显示率也高于X线放射学检查。

3. 磁共振影像（MRI）　目前在结核病领域主要用作结核病与非结核病的鉴别诊断。

（五）其他辅助检查

1. 纤维支气管镜检查　有助于支气管内膜结核及支气管淋巴结结核的诊断。

2. 周围淋巴结穿刺液涂片检查　可发现特异性结核改变，如结核结节或干酪性坏死，有助于结核病的诊断和鉴别诊断。

3. 肺穿刺活检或胸腔镜取肺活检　病理和病原学检查，对特殊疑难病例确诊有帮助。

【治疗】

（一）一般治疗

注意营养，选用富含蛋白质和维生素的食物。有明显结核中毒症状及高度衰弱者应卧床休息。居住环境应阳光充足，空气流通。避免传染麻疹、百日咳等疾病。一般原发型结核病可在门诊治疗，但要填报疫情，治疗过程中应定期复查随诊。

（二）抗结核药物

治疗目的是：①杀灭病灶中的结核菌；②防止血行播散。治疗原则为：①早期治疗；②适宜剂量；③联合用药；④规律用药；⑤坚持全程；⑥分段治疗。

1. 目前常用的抗结核药物　可分为两类：

（1）杀菌药物：①全杀菌药：如异烟肼（isoniazid，INH）和利福平（rifampin，RFP）。对细胞内外处于生长繁殖期的细菌及干酪病灶内代谢缓慢的细菌均有杀灭作用，且在酸性和碱性环境中均能发挥作用；②半杀菌药：如链霉素（streptomycin，SM）和吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA）。SM能杀灭在碱性环境中生长、分裂、繁殖活跃的细胞外的结核菌；PZA能杀灭在酸性环境中细胞内结核菌及干酪病灶内代谢缓慢的结核菌。

（2）抑菌药物：常用者有乙胺丁醇（ethambutol，EMB）及乙硫异烟胺（ethionamide，ETH）。

2. 针对耐药菌株的几种新型抗结核药

（1）老药的复合剂型：如rifamate（内含INH 150mg和RFP 300mg）；Rifater（内含INH，RFP和PZA）等。

（2）老药的衍生物：如利福喷丁（rifapentine）是一种长效利福霉素的衍生物，对利福霉素以

外的耐药结核分枝杆菌有较强的杀菌作用。

（3）新的化学制剂：如力排肺疾（dipasic），是一种独立合成的新抗结核药，是耐受性较好的INH类制品，可延迟INH的抗药性。

3. 抗结核药的使用见表10-3。

表10-3 小儿抗结核药物

药物	剂量（mg/（kg·d））	给药途径	主要副作用
异菸肼（INH或H）	10mg（≤300mg/d）	口服（可肌注，静点）	肝毒性，末梢神经炎，过敏，皮疹和发热
利福平（RFP或R）	10mg（≤450mg/d）	口服	肝毒性、恶心、呕吐和流感样症状
链霉素（SM或S）	20～30mg（≤0.75g/d）	肌注	Ⅷ颅神经损害、肾毒性、过敏、皮疹和发热
吡嗪酰胺（PZA或Z）	20～30mg（≤0.75g/d）	口服	肝毒性，高尿酸血症，关节痛，过敏和发热
乙胺丁醇（EMB或E）	15～25mg	口服	皮疹，视神经炎
乙硫异菸胺（ETH）丙硫异菸胺	10～15mg	口服	胃肠道反应，肝毒性，末梢神经炎，过敏，皮疹，发热
卡那霉素	15～20mg	肌注	肾毒性，Ⅷ颅神经损害
对氨柳酸	150～200mg	口服	胃肠道反应，肝毒性，过敏，皮疹和发热

4. 化疗方案

（1）标准疗法：一般用于无明显自觉症状的原发型肺结核。每日空腹服用INH，RFP和（或）EMB，疗程9～12个月。

（2）两阶段疗法：用于活动性原发型肺结核、急性粟粒性结核病及结核性脑膜炎。①强化治疗阶段：联用3～4种杀菌药物。目的在于迅速杀灭敏感菌及生长繁殖活跃的细菌与代谢低下的细菌，防止或减少耐药菌株的产生，为化疗的关键阶段。在长程化疗时，此阶段一般需3～4个月。短程疗法时一般为2个月。②巩固治疗阶段：联用2种抗结核药物，目的在于杀灭持续存在的细菌以巩固疗效，防止复发，在长程疗法时，此阶段可长达12～18个月；短程疗法时，一般为4个月。

（3）短程疗法：为结核病现代疗法的重大进展，直接监督下服药与短程化疗是WHO治愈结核病人的重要策略。短程化疗的作用机制是快速杀灭机体内处于不同繁殖速度的细胞内、外结核菌群，使痰菌早期转阴并持久阴性，且病变吸收消散快，远期复发少。可选用以下几种6个月短程化疗方案：①2HRZ/4HR（数字为月数，以下同）；②2SHRZ/4HR；③2EHRZ/4HR。若无PZA则将疗程延长至9个月。

【预防】

1. 控制传染源　结核菌涂片阳性病人是小儿结核病的主要传染源，早期发现及合理治疗结核菌涂片阳性病人，是预防小儿结核病的根本措施。

2. 普及卡介菌接种　卡介苗接种是预防小儿结核病的有效措施。目前我国计划免疫要求在全国城乡普及新生儿卡介苗接种。

下列情况禁止接种卡介苗：①先天性胸腺发育不全症或严重联合免疫缺陷病患者；②急性传染病恢复期；③注射局部有湿疹或患全身性皮肤病；④结核菌素试验阳性。

3. 预防性化疗

（1）目的：①预防儿童活动性肺结核；②预防肺外结核病发生；③预防青春期结核病复燃。

（2）适应证：①密切接触家庭内开放性肺结核者；②3岁以下婴幼儿未接种卡介苗而结核菌素试验中度阳性以上者；③结核菌素试验新近由阴性转为阳性者；④结核菌素试验阳性伴结核中毒症状者；⑤结核菌素试验阳性，新患麻疹或百日咳小儿；⑥结核菌素试验阳性小儿需较长期使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂者。

是否需要预防性化疗绝不能只凭结核菌素试验反应的大小，一定要结合临床资料综合分析决定。

（3）方法：INH每日10mg/kg（≤300mg /d），疗程6～9个月。或INH每日10mg/kg（≤300 mg /d）联合RFP每日10mg/kg（≤300mg /d），疗程3个月。

二、原发型肺结核

原发型肺结核（primary pulmonary tuberculosis）是原发性结核病中最常见者，为结核杆菌初次侵入肺部后发生的原发感染，是小儿肺结核的主要类型，占儿童各型肺结核总数的85.3%。原发型肺结核包括原发综合征（primary complex）与支气管淋巴结结核（tuberculosis of trachebronchial lymphnodes）。前者由肺原发病灶、局部淋巴结病变和两者相连的淋巴管炎组成；后者以胸腔内肿大淋巴结为主。肺部原发病灶或因其范围较小，或被纵隔影掩盖，X线片无法查出，或原发病灶已经吸收，仅遗留局部肿大的淋巴结，故在临床上诊断为支气管淋巴结结核。此两者并为一型，即原发型肺结核。

【病理】　肺部原发病灶多位于胸膜下，肺上叶底部和下叶的上部，右侧较多见。基本病变为渗出、增殖、坏死。渗出性病变以炎症细胞、单核细胞及纤维蛋白为主要成分；增殖性改变以结核结节及结核性肉芽肿为主；坏死的特征性改变为干酪样改变，常出现于渗出性病变中。结核性炎症的主要特征是上皮样细胞结节及郎格汉斯细胞。

典型的原发综合征呈"双极"病变，即一端为原发病灶，一端为肿大的肺门淋巴结。由于小儿机体处于高度过敏状态，使病灶周围炎症甚广泛，原发病灶范围扩大到一个肺段甚至一叶。小儿年龄愈小，此种大片性病变愈明显。引流淋巴结肿大多为单侧，但亦有对侧淋巴结受累者。

原发型肺结核的病理转归如下：

1. 吸收好转　病变完全吸收，钙化或硬结（隐伏或痊愈）。此种转归最常见，出现钙化表示病变至少已有6～12个月。

2. 进展　①原发病灶扩大，产生空洞；②支气管淋巴结周围炎，形成淋巴结支气管瘘，导致支气管内膜结核或干酪性肺炎；③支气管淋巴结肿大，造成肺不张或阻塞性肺气种；④结核性胸膜炎。

3. 恶化　血行播散，导致急性粟粒性肺结核或全身性粟粒性结核病。

【临床表现】　症状轻重不一。轻者可无症状，一般起病缓慢，可有低热、纳差、疲乏、盗汗等结核中毒症状，多见于年龄较大儿童。婴幼儿及症状较重者可急性起病，高热可达39℃～40℃，但一般情况尚好，与发热不相称，持续2～3周后转为低热，并伴结核中毒症状，干咳和轻度呼吸困难是最常见的症状。婴儿可表现为体重不增或生长发育障碍。部分高度过敏状态小儿可出现眼疱疹性结膜炎，皮肤结节性红斑及（或）多发性一过性关节炎。当胸内淋巴结高度肿大时，可产生一系列压迫症状：压迫气管分叉处可出现类似百日咳样痉挛性咳嗽；压迫支气管使其部分阻塞时可引起喘鸣；压迫喉返神经可致声嘶；压迫静脉可致胸部一侧或双侧静脉怒张。

体查可见周围淋巴结不同程度肿大。肺部体征可不明显，与肺内病变不一致。胸片呈中到重度肺结核病变者，50%以上可无体征。如原发病灶较大，叩诊呈浊音，听诊呼吸音减低或有少许干湿啰音。婴儿可伴肝脏肿大。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断　早期诊断很重要。应结合病史、临床表现及其有关检查进行综合分析。

1. 病史　应详细询问临床症状和卡介苗接种史，结核接触史及有关麻疹或百日咳等传染病既往史。

2. 体格检查　应注意检查双上臂有无卡介苗接种后疤痕；若发现眼疱疹性结膜炎、皮肤结节性红斑者，活动性结核病的可能性较大。

3. 结核菌素试验　为简便实用的诊断方法。结核菌素试验呈强阳性或由阴性转为阳性者，应作

进一步检查。

4. X线检查 对确定肺结核病灶的性质、部位、范围及其发展情况和决定治疗方案等具有重要作用，是诊断小儿肺结核的重要方法之一。最好同时作正、侧位胸片检查，对发现肿大淋巴结或靠近肺门部位的原发病灶，侧位片有不可忽视的作用。

（1）原发综合征：肺内原发灶大小不一。局部炎性淋巴结相对较大而肺部的初染灶相对较小是原发性肺结核的特征。婴幼儿病灶范围较广，可占据一肺段甚至一肺叶（图10-2）；年长儿病灶周围炎症较轻，阴影范围不大，多呈小圆形或小片状影。部分病例可见局部胸膜病变。小儿原发型肺结核在X线胸片上呈现典型哑铃状双极影者已少见。

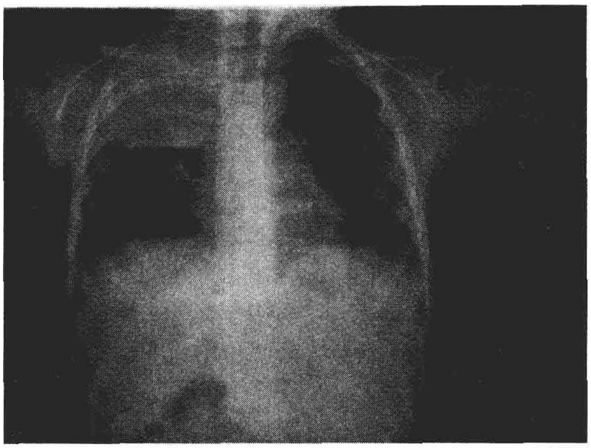


图10-2 原发综合征

（2）支气管淋巴结结核：是小儿原发型肺结核X线胸片最为常见者。分两种类型：①炎症型（图10-3）：淋巴结周围肺组织的渗出性炎性浸润，呈现从肺门向外扩展的密度增高阴影，边缘模糊，此为肺门部肿大淋巴结阴影；②结节型（图10-4）：表现为肺门区域圆形或卵圆形致密阴影，边缘清楚，突向肺野。

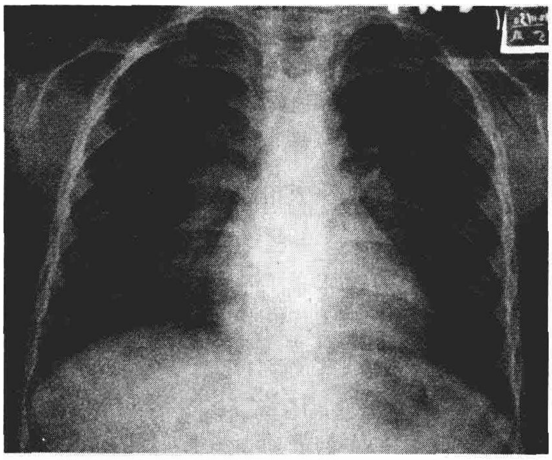


图10-3 支气管淋巴结结核（炎症型）

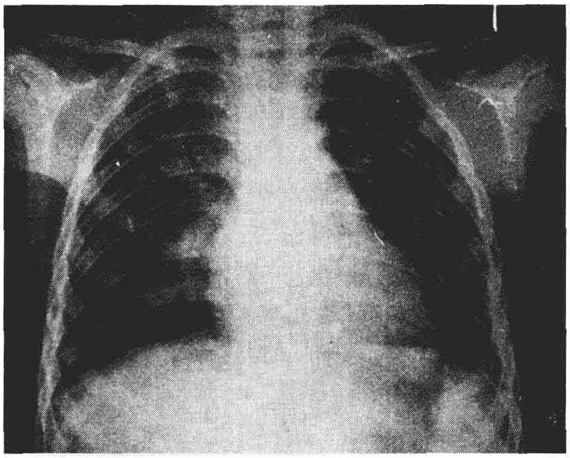


图10-4 支气管淋巴结结核（结节型）

除以上肿大淋巴结影像外，胸片常显示伴随影像，如气管、支气管受压、变形、移位，局限性狭窄，气管分枝部变宽等。以上影像特别易见于婴幼儿。此改变多系肿大淋巴结压迫或溃入支气管内腔而引起。

如有下列征象可提示原发性结核或曾感染肺结核：①肺门影增浓，轮廓不整。②肺野内有钙化点且附近有增粗或僵直的肺纹理。③某些部位肺纹理走行僵直、增粗。横膈位置升高可由胸内或腹内病变引起。在小儿原发性肺结核病例中，增大的肺门和气管旁，尤其是纵隔淋巴结可累及膈神经造成膈神经麻痹，X线上表现为膈上升，膈活动受限。

CT扫描可显示纵隔和肺门淋巴结肿大。对疑诊肺结核但胸部平片正常病例有助于诊断。CT表现为肺门增大、变形、肺门血管移位，纵隔淋巴结肿大，且大都为多个、多组淋巴结肿大，以气管旁侧及肺门组、气管支气管组淋巴结肿大为多见，单侧多于双侧，双侧者则大都不对称，淋巴结内可有钙化。增强扫描后淋巴结周围有环型强化，中心因干酪性坏死呈低密度（图10-5）。



图10-5　支气管淋巴结结核CT扫描显示右肺门增大的淋巴结，边缘可见明显强化

5. 纤维支气管镜检查　结核病变蔓延至支气管内造成支气管结核，纤维支气管镜检查可见到以下病变：①肿大淋巴结压迫支气管致管腔狭窄，或与支气管壁粘连固定，以致活动受限；②黏膜充血、水肿、炎性浸润、溃疡或肉芽肿；③在淋巴结穿孔前期，可见突入支气管腔的肿块；④淋巴结穿孔形成淋巴结支气管瘘，穿孔口呈火山样突起，色泽红而有干酪样物质排出。

6. 实验室检查　见本节总论部分。

（二）鉴别诊断　本病在X线检查前，应与上呼吸道感染、支气管炎、百日咳、风湿热、伤寒等相鉴别；在X线检查后应与各种肺炎、支气管扩张相鉴别；胸内淋巴结肿大明显时，应与纵隔良性及恶性肿瘤相鉴别。X线表现为肺不张-肺实变或肺段性结核病者需与异物吸入鉴别。鉴别方法为寻找结核菌，结核菌素试验、实验室检查、X线摄片动态观察及淋巴结活检等。

【治疗】　一般治疗及治疗原则见总论。抗结核药物的应用如下：

1. 无明显症状的原发型肺结核　选用标准疗法，每日服用INH、RFP和（或）EMB，疗程9～12个月。

2. 活动性原发型肺结核　宜采用直接督导下短程化疗（DOTS）。强化治疗阶段宜用3～4种杀菌药：INH、RFP、PZA或SM，2～3个月后以INH，RFP或EMB巩固维持治疗。常用方案为2HRZ/4HR。

判断小儿活动性结核病的参考指标为：①结核菌素试验强阳性和极强阳性；②未接种卡介苗且<3岁，尤其是<1岁婴儿结核菌素试验中度阳性者；③排出物中找到结核菌；④胸部X线检查示活动性原发型肺结核改变者；⑤血沉加快而无其他原因解释者；⑥纤维支气管镜检查有明显支气管结核病变者。

三、急性粟粒性肺结核

急性粟粒性肺结核（acute miliary tuberculosis of the lungs）或称急性血行播散性肺结核，是结核杆菌经血行播散而引起的肺结核，常是原发综合征发展的后果，主要见于小儿时间，尤其是婴幼儿。据北京儿童医院1966年对235例急性粟粒性肺结核患儿分析，3岁以下占59.1%，而1岁以内者占30.6%。年龄幼小，患麻疹、百日咳或营养不良时，机体免疫力低下，特别是HIV感染，易诱发本病。婴幼儿和儿童常并发结核性脑膜炎。

【病理】　多在原发感染后3～6个月以内发生。由于婴幼儿免疫功能低下，机体处于高度敏感状态，感染结核后，易形成结核杆菌血症。当原发病灶或淋巴结干酪样坏死发生溃破时，则大量细菌由此侵入血液而引起急性全身粟粒性结核病，可累及肺、脑膜、脑、肝、脾、肾、心、肾上腺、肠、腹膜、肠系膜淋巴结等。播散到上述脏器中的结核菌，在间质组织中形成细小结节。在肺脏中的结核结节分布于上肺部者多于下肺部，为灰白色半透明或淡黄色不透明的结节，如针尖或粟粒一般，约1～2mm大小。镜检示结核结节由类上皮细胞、淋巴细胞和朗格罕细胞加上中心干酪坏死性病灶组成。

【临床表现】　起病多急剧，婴幼儿多突然高热（39～40℃），呈稽留热或弛张热，部分病例体温可不太高，呈规则或不规则发热，常持续数周或数月，多伴有寒战，盗汗，食欲不振，咳嗽，面色苍白，气促和发绀等。肺部可听到细湿啰音而被误诊为肺炎。约50%以上的病儿在起病时就出现脑膜炎征象。部分患儿伴有肝脾大，以及浅表淋巴结大等，临床上易与伤寒、败血症等混淆，少

数婴幼儿主要表现为一般中毒症状如发热、食欲不振、消瘦和倦怠等而被误诊为营养不良。

6个月以下婴儿粟粒性结核的特点为发病急，症状重而不典型，累及器官多，特别是伴发结核性脑膜炎者居多，病程进展快，病死率高。

全身性粟粒性结核患者的眼底检查可发现脉络膜结核结节，后者分布于视网膜中心动脉分支周围。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要根据结核接触史、临床表现、肝脾大及结核菌素试验阳性，可疑者应进行细菌学检查、血清抗结核菌抗体检测与胸部X线摄片。胸部X线摄片常对诊断起决定性作用，早期因粟粒阴影细小而不易查出。至少在起病后2～3周后胸部摄片方可发现大小一致、分布均匀的粟粒状阴影，密布于两侧肺野。肺部CT扫描可见肺影显示大小（1～3mm）、密度（中度）、分布（全肺）一致阴影，部分病灶有融合（图10-6）。



图10-6 急性粟粒性肺结核CT影像
两肺广泛分布的1～2mm的小点状阴影，密度均匀、边界清楚、分布均匀

急性粟粒性肺结核临床上应注意与肺炎、伤寒、败血症、组织细胞增生症X及肺含铁血黄素沉着症等相鉴别。

【治疗】 一般支持疗法见原发型肺结核。早期抗结核治疗甚为重要。

1. 抗结核药物　目前主张将化疗的全疗程分为两个阶段进行；即强化治疗阶段及维持治疗阶段，此方案可提高疗效。前者于治疗开始时即给予强有力的四联杀菌药物如INH、RFP、PZA及SM。不仅能迅速杀灭生长繁殖时期的结核菌，而且RFP对代谢低下的细菌亦能杀灭，并可防止或减少继发耐药菌株的产生。SM能杀灭在碱性环境中生长、分裂、繁殖活跃的细胞外的结核菌，PZA能杀灭在酸性环境中细胞内结核菌及干酪病灶内代谢缓慢的结核菌。开始治疗杀灭的效果越好，以后产生耐药菌的机会越小，此法对原发耐药病例亦有效。

2. 糖皮质激素　有严重中毒症状及呼吸困难者，在应用足量抗结核药物的同时，可用泼尼松1～2mg/（kg·d），疗程1～2个月。

【预后】 病情多急重，但若能早期诊断和彻底治疗仍可治愈。如延误诊断和治疗，则可导致死亡。

四、结核性脑膜炎

结核性脑膜炎（tuberculous meningitis）简称结脑，是小儿结核病中最严重的类型。常在结核原发感染后1年以内发生，尤其在初染结核3～6个月最易发生结脑。多见于3岁以内婴幼儿，约占60%。自普及卡介苗接种和有效抗结核药物应用以来，本病的发病率较过去明显降低，预后有很大改进，但若诊断不及时和治疗不当，病死率及后遗症的发生率仍较高，故早期诊断和合理治疗是改善本病预后的关键。

【发病机制】 结脑常为全身性粟粒性结核病的一部分，通过血行播散而来。婴幼儿中枢神经系统发育不成熟、血脑屏障功能不完善、免疫功能低下与本病的发生密切相关。结脑亦可由脑实质或脑膜的结核病灶破溃，结核菌进入蛛网膜下腔及脑脊液中所致。偶见脊椎、颅骨或中耳与乳突的结核灶直接蔓延侵犯脑膜。

【病理】

1. 脑膜病变　软脑膜弥漫充血、水肿、炎性渗出，并形成许多结核结节。蛛网膜下腔大量炎性渗出物积聚，因重力关系、脑底池腔大、脑底血管神经周围的毛细血管吸附作用等，使炎性渗出物

易在脑底诸池聚积。渗出物中可见上皮样细胞、郎格汉斯细胞及干酪坏死。

2. 颅神经损害 浆液纤维蛋白渗出物波及脑神经鞘，包围挤压颅神经引起颅神经损害，常见第Ⅶ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅱ对颅神经障碍的临床症状。

3. 脑部血管病变 在早期主要为急性动脉炎，病程较长者，增生性结核病变较明显，可见栓塞性动脉内膜炎，严重者可引起脑组织梗死、缺血、软化而致偏瘫。

4. 脑实质病变 炎症可蔓延至脑实质，或脑实质原已有结核病变，可致结核性脑膜脑炎。少数病例脑实质内有结核瘤。

5. 脑积水及室管膜炎 室管膜及脉络丛受累，出现脑室管膜炎。如室管膜或脉络丛结核病变使一侧或双侧室间孔粘连狭窄，可出现一侧或双侧脑室扩张。脑底部渗出物机化、粘连、堵塞使脑脊液循环受阻可导致脑积水。

6. 脊髓病变 有时炎症蔓延至脊膜、脊髓及脊神经根，脊膜肿胀、充血、水肿和粘连，蛛网膜下腔完全闭塞。

【临床表现】 典型结脑起病多较缓慢。根据临床表现，病程大致可分为3期。

1. 早期（前驱期） 约1～2周，主要症状为小儿性格改变，如少言、懒动、易倦、烦躁、易怒等。可有发热、纳差、盗汗、消瘦、呕吐、便秘（婴儿可为腹泻）等。年长儿可自诉头痛，多轻微或非持续性，婴儿则表现为蹙眉皱额，或凝视、嗜睡，或发育迟滞等。

2. 中期（脑膜刺激期） 约1～2周，因颅内压增高致剧烈头痛、喷射性呕吐、嗜睡或烦躁不安、惊厥等。出现明显脑膜刺激征，颈项强直，凯尔尼格征（Kernig征）、布鲁津斯基征（Brudzinski征）阳性。幼婴则表现为前囟膨隆、颅缝裂开。此期可出现颅神经障碍，最常见者为面神经瘫痪，其次为动眼神经和外展神经瘫痪。部分患儿出现脑炎体征，如定向障碍、运动障碍或语言障碍。眼底检查可见视神经乳头水肿、视神经炎或脉络膜粟粒状结核结节。

3. 晚期（昏迷期） 约1～3周，以上症状逐渐加重，由意识蒙胧，半昏迷继而昏迷。阵挛性或强直性惊厥频繁发作。患儿极度消瘦，呈舟状腹。常出现水、盐代谢紊乱。最终因颅内压急剧增高导致脑疝致使呼吸及心血管运动中枢麻痹而死亡。

不典型结脑表现为：①婴幼儿起病急，进展较快，有时仅以惊厥为主诉；②早期出现脑实质损害者，可表现为舞蹈症或精神障碍；③早期出现脑血管损害者，可表现为肢体瘫痪；④合并脑结核瘤者可似颅内肿瘤表现；⑤当颅外结核病变极端严重时，可将脑膜炎表现掩盖而不易识别；⑥在抗结核治疗过程中发生脑膜炎时，常表现为顿挫型。

根据小儿结脑的病理变化、病情轻重及临床表现，可分为以下4型：

1. 浆液型 其特点为浆液渗出物仅局限于脑底，脑膜刺激征及颅神经障碍不明显，脑脊液变化轻微。常在粟粒型结核病常规检查脑脊液时发现。多见于疾病早期，病情较轻。

2. 脑底脑膜炎型 为最常见的一型。浆液纤维蛋白性渗出物较弥漫，炎性病变主要位于脑底。其临床特征有明显脑膜刺激征，颅高压及颅神经障碍突出，但没有脑局灶性症状。脑脊液呈现典型结脑改变。多见于疾病中期，病情较重。

3. 脑膜脑炎型 脑膜和脑实质均受累。脑血管变化明显，可出现脑局灶性症状，如肢体瘫痪或偏瘫，语言障碍，甚至失语，手足徐动或震颤，颅高压或脑积水症状显著。脑脊液改变较轻，恢复较快，与临床表现不平行。此型病程长，迁延不愈或恶化、复发，预后差。

4. 脊髓型 炎症蔓延至脊髓膜或脊髓，除脑及脑膜症状明显外，尚出现脊髓和神经根障碍，如截瘫、感觉障碍、括约肌功能障碍等。因脑脊液通路梗阻，脑脊液可呈黄色，有明显蛋白细胞分离现象。此型病程长，多见于年长儿，临床恢复慢，常遗留截瘫后遗症。

【诊断】 早期诊断主要依靠详细的病史询问，周密的临床观察及对本病高度的警惕性，综合资料全面分析，最可靠的诊断依据是脑脊液中查见结核杆菌。

1. 病史 ①结核接触史，大多数结脑患儿有结核接触史，特别是与家庭内开放性肺结核患者接

触史，对小婴儿的诊断尤有意义；②卡介苗接种史，大多数患儿未接种过卡介苗；③既往结核病史，尤其是1年内发现结核病又未经治疗者，对诊断颇有帮助；④近期急性传染病史，如麻疹、百日咳等常为结核病恶化的诱因。

2. 临床表现　凡有上述病史的患儿出现性格改变、头痛、不明原因的呕吐、嗜睡或烦躁不安相交替及顽固性便秘时，即应考虑本病的可能。眼底检查发现有脉络膜粟粒结节对诊断有帮助。

3. 脑脊液检查　对本病的诊断极为重要。

常规检查：脑脊液压力增高，外观无色透明或呈毛玻璃样，蛛网膜下腔阻塞时，可呈黄色，静置12～24小时后，脑脊液中可有蜘蛛网状薄膜形成，取之涂片作抗酸染色，结核杆菌检出率较高。白细胞数多为50×10^6/L～500×10^6/L，分类以淋巴细胞为主，但急性进展期，脑膜新病灶或结核瘤破溃时，白细胞数可 > 1000×10^6/L，其中1/3病例分类以中性粒细胞为主。糖和氯化物均降低为结脑的典型改变。蛋白量增高，一般多为1.0～3.0g/L，椎管阻塞时可高达40～50g/L。对脑脊液改变不典型者，需重复化验，动态观察变化。脑脊液（5～10ml）沉淀物涂片抗酸染色镜检阳性率可达30%。

4. 其他检查

（1）结核菌抗原检测：以ELISA双抗夹心法检测脑脊液结核菌抗原，是敏感、快速诊断结脑的辅助方法。

（2）抗结核抗体测定：以ELISA法检测结脑患儿脑脊液PPD-IgM抗体和PPD-IgG抗体，其水平常高于血清中的水平。PPD-IgM抗体于病后2～4天开始出现，2周达高峰，至8周时基本降至正常，为早期诊断依据之一；而PPD-IgG抗体于病后2周起逐渐上升，至6周达高峰，约在12周时降至正常。

（3）腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）活性测定：ADA主要存在于T细胞中，有63%～100%结脑患者脑脊液ADA增高（ > 9μ/L），ADA在结脑发病1个月内明显增高，治疗3个月后明显降低，为一简单可靠的早期诊断方法。

（4）结核菌素试验：阳性对诊断有帮助，但高达50%的患儿可呈阴性反应。

（5）脑脊液结核菌培养：是诊断结脑可靠的依据。

（6）聚合酶链反应（PCR）：应用PCR技术在结脑患儿脑脊液中扩增出结核菌所特有的DNA片段，能使脑脊液中极微量结核菌体DNA被准确地检测，其灵敏度和特异性超过目前使用的各种实验手段。

5. X线检查、CT扫描或磁共振（MRI）　约85%结核性脑膜炎患儿的胸片有结核病改变，其中90%为活动性病变，呈粟粒型肺结核者占48%。胸片证明有血行播散性结核病对确诊结脑很有意义。脑CT在疾病早期可正常，随着病情进展可出现基底节阴影增强，脑池密度增高、模糊、钙化、脑室扩大、脑水肿或早期局灶性梗死征。

【鉴别诊断】

1. 化脓性脑膜炎（以下简称化脑）　婴儿急性起病者，易误诊为化脑；而治疗不彻底的化脑脑脊液细胞数不甚高时，又易误诊为结脑，应予鉴别。重要鉴别点是脑脊液检查：化脑脑脊液外观混浊，细胞数多 > 1000×10^6/L，分类以中性粒细胞为主，涂片或培养可找到致病菌，鉴别一般不难，但治疗不彻底的化脑脑脊液改变不典型，单凭脑脊液检查有时难与结脑鉴别，应结合病史、临床表现及其他检查综合分析。

2. 病毒性脑膜炎　起病较急，早期脑膜刺激征较明显，脑脊液无色透明，白细胞50×10^6/L～200×10^6/L，分类以淋巴细胞为主，蛋白质一般不超过1.0g/L，糖和氯化物含量正常。

3. 隐球菌脑膜炎　起病较结脑更缓慢，病程更长，多有长期使用广谱抗生素及（或）免疫抑制剂史。病初多无明显发热。颅高压症状显著，头痛剧烈，与脑膜炎其他表现不平行。视力障碍及视神经乳头水肿较常见，症状有时可自行缓解。脑脊液呈蛋白细胞分离，糖显著降低，脑脊液墨汁涂片可找到厚荚膜圆形发亮的菌体，结核菌素试验阴性。

4. 脑肿瘤　尤其是婴幼儿较常见的髓母细胞瘤可经蛛网膜下腔播散转移，易发生颅神经障碍、脑膜刺激征及脑脊液改变，易误诊为结脑。但脑肿瘤一般无发热史，少见抽搐、昏迷，颅高压症状与脑膜刺激征不相平行，脑脊液改变较轻微，结核菌素试验阴性，脑部CT扫描或磁共振（MRI）有助于诊断。

【并发症及后遗症】　最常见的并发症为脑积水、脑实质损害、脑出血及颅神经障碍。其中前3种是导致结脑死亡的常见原因。严重后遗症为脑积水、肢体瘫痪、智力低下、失明、失语、癫痫及尿崩症等。晚期结脑发生后遗症者约占2/3，而早期结脑后遗症甚少。

【治疗】　应抓住抗结核治疗和降低颅高压两个重点环节。

1. 一般疗法　应卧床休息，细心护理，对昏迷患者可予鼻饲或胃肠外营养，以保证足够热量，应经常变换体位，以防止褥疮和坠积性肺炎。做好眼睛、口腔、皮肤的清洁护理。

2. 抗结核治疗　联合应用易透过血脑屏障的抗结核杀菌药物，分阶段治疗。

（1）强化治疗阶段　联合使用INH、RFP、PZA及SM。疗程3～4个月，其中INH每日15～25mg/kg，RFP每日10～15mg/kg（＜450mg/d），PZA每日20～30mg/kg（＜750mg/d），SM每日15～20mg/kg(＜750mg/d)。开始治疗的1～2周，将INH全日量的一半加入10%葡萄糖中静脉滴注，余量口服，待病情好转后改为全日量口服。

（2）巩固治疗阶段　继用INH，RFP或EMB。RFP或EMB 9～12个月。抗结核药物总疗程不少于12个月，或待脑脊液恢复正常后继续治疗6个月。早期患者可采用9个月短程治疗方案（3HRZS/6HR）有效。

3. 降低颅高压　由于室管膜炎症的刺激，脑脊液分泌增多，压力增高；加之脑底大量炎性渗出物及肉芽充填后，使脑脊液循环通路受阻而产生各种类型脑积水。最早于10天即可出现，故应及时控制颅内压，措施如下：

（1）脱水剂：常用20%甘露醇，一般剂量每次0.5～1.0g/kg，于30分钟内快速静脉注入。4～6小时一次，脑疝时可加大剂量至每次2g/kg。2～3日后逐渐减量，7～10日停用。其作用机制为使脑脊液渗入静脉而降低颅内压。

（2）利尿剂：乙酰唑胺（diamox）一般于停用甘露醇前1～2天加用该药，每日20～40mg/kg（＜0.75g/d）口服，根据颅内压情况，可服用1～3个月或更长，每日服或间歇服（服4日，停3日）。该药系碳酸酐酶抑制剂，可减少脑脊液的产生而降低颅内压。

（3）侧脑室穿刺引流：适用于急性脑积水而其他降颅压措施无效或疑有脑疝形成时。引流量根据脑积水严重程度而定，一般每日50～200ml，持续引流时间为1～3周。有室管膜炎时可予侧脑室内注药。特别注意防止继发感染。

（4）腰穿减压及鞘内注药：适应证为：①颅内压较高，应用激素及甘露醇效果不明显，但不急需作侧脑室引流或没有作侧脑室引流的条件者；②脑膜炎症控制不好以致颅内压难于控制者；③脑脊液蛋白量＞3.0g/L以上。方法为：根据颅内压情况，适当放出一定量脑脊液以减轻颅内压；3岁以上每次注入INH 20～50mg及地塞米松2mg，3岁以下剂量减半，开始为每日1次，1周后酌情改为隔日1次、1周2次及1周1次。2～4周为1疗程。

（5）分流手术：若由于脑底脑膜粘连梗阻发生梗阻性脑积水时，经侧脑室引流等难以奏效，而脑脊液检查已恢复正常，为彻底解决颅高压问题，可考虑作侧脑室小脑延髓池分流术。

4. 糖皮质激素　能抑制炎症渗出从而降低颅内压，可减轻中毒症状及脑膜刺激症状，有利于脑脊液循环，并可减少粘连，从而减轻或防止脑积水的发生。是抗结核药物有效的辅助疗法，早期使用效果好。一般使用泼尼松，每日1～2mg/kg（＜45mg/d），1个月后逐渐减量，疗程8～12周。

5. 对症治疗

（1）惊厥的处理：见第十六章第六节。

（2）水、电解质紊乱的处理：①稀释性低钠血症：由于丘脑下部视上核和室旁核受结核炎症渗

出物刺激，使垂体分泌抗利尿激素增多，导致远端肾小管回吸收水增加，造成稀释性低钠血症。如水潴留过多，可致水中毒，出现尿少、头痛、频繁呕吐、反复惊厥甚至昏迷。治疗宜用3%氯化钠液静滴，每次6～12ml/kg，可提高血钠5～10mmol/L，同时控制入水量；②脑性失盐综合征：结脑患儿可因间脑或中脑发生损害，调节醛固酮的中枢失灵，使醛固酮分泌减少；或因促尿钠排泄激素过多，大量Na^+由肾排出，同时带出大量水分，造成脑性失盐综合征。应检测血钠、尿钠，以便及时发现，可用2∶1等张含钠液补充部分失去的体液后，酌情补以3%氯化钠液以提高血钠浓度；③低钾血症：宜用含0.2%氯化钾的等张溶液静滴，或口服补钾。

【预后】 与下列因素有关：①治疗早晚：治疗愈晚病死率愈高，早期病例无死亡，中期病死率为3.3%，晚期病死率高达24.9%；②年龄：年龄愈小，脑膜炎症发展愈快，愈严重，病死率愈高；③病期和病型：早期、浆液型预后好，晚期、脑膜脑炎型预后差；④结核杆菌耐药性：原发耐药菌株已成为影响结脑预后的重要因素；⑤治疗方法：剂量不足或方法不当时可使病程迁延，易出现并发症。

随访观察　复发病例全部发生在停药后4年内，绝大多数在2～3年内。停药后随访观察至少3～5年，凡临床症状消失，脑脊液正常，疗程结束后2年无复发者，方可认为治愈。

五、潜伏结核感染

由结核杆菌感染引起的结核菌素试验阳性除外卡介苗接种后反应，X线胸片或临床无活动性结核病证据者，称潜伏结核感染（latent tuberculosis infection）。

【诊断要点】

1. 病史　多有结核病接触史。
2. 临床表现　有或无结核中毒症状，体查可无阳性发现。
3. 胸部X线检查正常。
4. 结核菌素试验阳性。
5. 应注意与慢性扁桃体炎、反复上呼吸道感染、泌尿道感染及风湿热相鉴别。

【治疗】 下列情况按潜伏结核感染治疗：①接种过卡介苗，但结核菌素试验最近2年内硬结直径增大≥10mm者可认定为自然感染；②结核菌素试验反应新近由阴性转为阳性的自然感染者；③结核菌素试验呈强阳性反应的婴幼儿和少年；④结核菌素试验阳性而同时因其他疾病需用糖皮质激素或其他免疫抑制剂者；⑤结核菌素试验阳性，新患麻疹或百日咳小儿；⑥结核菌素试验阳性的艾滋病毒感染者及艾滋病患儿。

方法：同预防性化疗。

第四节　深部真菌病

深部真菌病（deep mycosis）是指除皮肤、黏膜的真菌感染外，还有肌肉、骨骼或内脏的真菌感染。它一般在机体抵抗力低下，免疫功能不全时发生。致病真菌分为两大类：①原发病原菌：如组织胞浆菌、球孢子菌、新型隐球菌、芽生菌等；②条件致病菌：如念珠菌、曲霉菌、毛霉菌等。深部真菌病常为继发感染，多在糖尿病、血液病、恶性肿瘤、大面积烧伤、严重营养不良或其他慢性消耗性疾病的基础上发病。近年来，由于抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛应用，深部真菌病发病率有明显上升趋势，已引起医学界高度重视。在我国，小儿以念珠菌病多见，隐球菌病及曲霉菌病次之，组织胞浆菌病较少见。下面重点介绍这四种疾病。

一、念珠菌病

念珠菌病（candidiasis）是由数种念珠菌引起的疾病。本病常为继发性，多发生于体内平衡失

调和各种原因引起的免疫功能低下的患者。本病多见于儿童，有的自婴儿发病后，长期潜伏至成人时再发病。其中白色念珠菌致病力最强。但随着预防性药物的应用增多，非白色念珠的感染有上升趋势。

【病因和发病机制】 白色念珠菌（candida albicans）是一种假丝酵母菌，菌体呈圆形或椭圆形，直径2～4μm，主要以出芽方式繁殖，产生芽生孢子及分隔小菌丝，易在酸性环境中繁殖，革兰染色阳性。可寄生于正常人皮肤、口腔、上呼吸道、消化道及阴道等处，健康小儿带菌率达5%～30%。白色念珠菌属于条件致病菌，正常情况下不致病，当机体抵抗力降低时可致病，称内源性感染，原发灶常在口腔，感染自口、咽部向下蔓延而引起食管、胃及小肠病变。外源性感染是由接触致病力强的白色念珠菌所致,可有（或无）诱发因素。深入组织的真菌可产生菌丝，当机体抵抗力降低时菌丝进一步穿透弥散，导致血行播散。幼婴、营养不良、慢性腹泻、白细胞减少、T细胞功能异常者和长期应用广谱抗生素、皮质醇类或免疫抑制剂者，免疫功能降低易于诱发念珠菌病。

【病理】 病理改变多种多样。依念珠菌侵犯不同器官和不同的发病阶段，可以呈炎症、化脓和肉芽肿等改变。黏膜病变以其坏死组织、纤维素及大量菌丝和芽孢形成假膜，假膜脱落后形成灶性糜烂和出血性溃疡；内脏病变多呈肉芽肿改变；急性播散型病灶显示灰白色的微小脓肿。病灶内可找到孢子及假菌丝，外围有中性粒细胞及组织细胞浸润。血管受侵呈急、慢性血管炎改变，易破裂出血，亦可见微血管内血栓形成。严重免疫抑制者炎症反应轻微，仅见念珠菌及坏死组织形成的脓肿。

【临床表现】 本病可呈急性、亚急性或慢性，一般分为皮肤黏膜型和内脏型。

（一）皮肤黏膜型 好发于新生儿和肥胖多汗小婴儿的皮肤皱褶处。尤其是肛周、臀部、外阴及腹股沟等尿布包裹区最易受损，其次为腋窝、颈前及下颌。以擦伤最常见，皮肤皱褶处可见红斑、水泡或脓疱，皮肤潮红、糜烂、变厚，有痒感，上有灰白色脱屑。镜检见菌丝和芽孢，培养为白色念珠菌。患者若有免疫缺陷，皮肤可呈肉芽肿改变。播散型可见全身性粟粒疹。

黏膜受损最常表现为鹅口疮（thrush）。免疫功能低下时，黏膜病变由舌、颊黏膜蔓延至咽喉、气管和食管。因此，鹅口疮常为消化道、呼吸道念珠菌病的局部表现，或是播散型念珠菌病的早期征象。

（二）内脏型

1. 消化道念珠菌病（gastrointestinal candidiasis） 最常见为念珠菌肠炎（candida enteritis），多发生于营养不良或腹泻经久不愈的患者，往往合并有鹅口疮，大便黄稀或豆腐渣样，多泡沫，有发酵气味，每日3～10余次不等。病程迁延，常伴低热，严重者形成肠黏膜溃疡而出现便血。如在粪便中找到菌丝可确诊。

念珠菌食管炎主要症状为恶心、呕吐、拒食、吞咽困难及流涎等。年长儿诉胸骨下疼痛、烧灼感和吞咽痛。X线检查见食管狭窄，蠕动改变。食管镜检可见白色厚膜。

2. 呼吸道念珠菌病（respiratory candidiasis） 以念珠菌性肺炎（candida pneumonia）多见，常继发于婴幼儿细菌性肺炎、肺结核及血液病，亦可从口腔直接蔓延或经血行播散。由于呼吸道柱状上皮细胞具有对真菌侵袭的自然抵抗力，原发念珠菌性肺炎罕见。临床表现轻重不一，轻者没有症状，重者高热、咳嗽，常咳出无色胶冻样痰，呼吸窘迫、发绀，肺部可闻及中细湿啰音，当病灶融合时可出现相应肺实变体征。X线表现与支气管肺炎相似。抗生素治疗无效，起病缓慢，病程迁延。

3. 泌尿道念珠菌病（urinary tract candidiasis） 多为白色念珠菌经血行播散所致，全身性念珠菌病患者常见肾内病灶，肾皮质和髓质均可见小脓肿。轻者临床症状不明显，重者出现尿频、尿急、尿痛及肾功能改变。

4. 播散性念珠菌病综合征和念珠菌菌血症（syndrome of disseminated candidiasis and candidemia） 念珠菌播散时往往表现为多器官的脓肿灶，以心内膜和肾或颅脑的病变最常见。

念珠菌心内膜炎的赘生物较大且易发生栓塞，血行播散至脑可引起脑膜炎、脑脓肿，病死率高。主要表现为长期发热，在原发病（白血病、恶性肿瘤等）的基础上体温增高，症状加重，全身状况恶化。常见者还有心肌炎、心包炎、肾小脓肿、骨髓炎、眼炎和肺炎等。

【诊断】 本病临床表现无特异性，下列检查有助诊断。

（一）真菌检查 ①标本真菌培养1周内出现乳白色光滑菌落，且菌落数大于50%即有诊断意义；②病灶组织或伪膜、渗液等标本镜检，可见厚膜孢子及假菌丝，多次镜检阳性有诊断意义。

（二）血清学试验 抗体滴度升高，其中抗体凝集试验和沉淀反应比补体结合试验更有价值。

（三）病理诊断 病理组织中发现真菌和相应病理改变即可确诊。

（四）眼底检查 念珠菌菌血症患者视网膜和脉络膜上可见白色云雾状或棉球样病灶，应常规行眼底检查。

【治疗】

（一）一般治疗

1. 纠正免疫缺陷及治疗基础疾病，去除病因。

2. 加强营养支持治疗和护理，补充足够维生素，病情严重者可酌情少量多次输新鲜血浆或全血。

3. 严格掌握抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的用药指征，尽可能少用或不用这些药物。

（二）抗真菌治疗

1. 局限性口腔、食管念珠菌感染 无并发症者局部治疗即可，即用制霉菌素（nystatin）悬液外敷或含漱，每日100万U～300万U。

2. 呼吸道念珠菌病 首选氟康唑（fluconazole），每日1次，剂量3～6mg/kg，口服或静脉注射，疗程10～14天。病原菌为克柔念珠菌或其他耐药菌株时可改用伊曲康唑（itraconazole），必要时应用二性霉素B（amphotericin B）或其脂质体。亦可用制霉菌素5万U溶于0.9%氯化钠溶液2ml中雾化吸入行局部治疗。

3. 泌尿道念珠菌病 口服氟康唑制剂由于其水溶性好，生物利用度高，绝大部分以原药型从尿中排出，因而疗效甚佳。如系念珠菌性肾盂肾炎，因其病死率极高，应首选二性霉素B或其脂质体，效果较佳。其他抗真菌药物，如咪康唑（micotin）、酮康唑（ketoconazole）在尿中以不同生物代谢型排出，故无疗效。

4. 播散性念珠菌病或念珠菌败血症 因念珠菌已有耐氟康唑者，且病情极重，故首选二性霉素B或其脂质体。二性霉素B开始宜小剂量，每日0.1mg/kg，如无不良反应，可逐渐增至每日1.0～1.5mg/kg，以5%葡萄糖液稀释，浓度为5～10mg/ml，静脉缓慢滴注，需6h以上滴完。至血培养阴性改为隔日1次，疗程持续至体温恢复正常，全部病变完全消失或钙化。

5. 新型抗真菌药物 棘球白素类（卡泊芬净）是一半合成的棘球白素B的衍生物，属于一类新型抗真菌药物。抗菌谱广，毒性作用小。所有念珠菌属均对其敏感，包括对氟康唑耐药菌，至今未见应用于儿童或新生儿的报道，但在成人的应用是很安全的，价格也相当昂贵。儿童的应用尚在研究之中。

（三）免疫调节治疗

真菌感染患者往往存在免疫功能低下，单纯使用抗真菌药时常效果不佳，临床治疗还需重视改善机体免疫状态，如配合转移因子、γ-干扰素的使用及免疫调节剂治疗收效会更显著。

（四）中药的应用

由于抗真菌药物严重的不良反应及耐药问题，影响了其更为广泛的应用，而中药具有不良反应小、来源广、价格低廉、较少出现耐药等优点，许多学者开始关注中药的开发研究。目前中药丁香酚、黄芩苷、小檗碱均经体外实验证明有明显的抗真菌活性。补中益气汤被证实是良好的免疫激活剂，能显著提高抗体水平及细胞免疫功能。

二、隐球菌病

隐球菌病（cryptococcosis）是由新型隐球菌（cryptococcus neoformans）及其变种引起的一种深部真菌疾病，病程呈急性或慢性，各年龄均可发病。主要靶器官为中枢神经系统，亦可侵犯肺部、皮肤、黏膜、骨骼、关节和其他内脏。

【病因和发病机制】 新型隐球菌属酵母菌，该菌以芽生方式繁殖，不生成假菌丝，芽生孢子成熟后脱落成独立个体。在脑脊液、痰液或病灶组织中呈圆形或半圆形，直径约5～20μm，四周包围肥厚的胶质样夹膜。新型隐球菌广泛存在于土壤、干鸽粪、水果、蔬菜、正常人皮肤和粪便中。在干燥鸽粪中可以生存达数年之久，是人的主要传染源。一般认为该菌可经呼吸道或皮肤粘膜破损处侵入人体，血行播散至脑、骨骼和皮肤，亦可宫内感染。主要靶器官为中枢神经系统，可能系隐球菌从鼻腔沿嗅神经及淋巴管传至脑膜所致，也可能是正常人脑脊液中缺乏可溶性抗隐球菌因子，有利于隐球菌生长繁殖。

本病常继发于长期接受糖皮质激素、抗代谢药物、或免疫抑制剂治疗及慢性感染患者，如白血病、淋巴瘤、组织细胞增生症X、胰岛素依赖型糖尿病和免疫缺陷病。部分原发患者可无明显诱因。近年来，由于人类免疫缺陷病毒的传播加速，本病的发生率增高。

【病理】 早期表现为弥漫性浸润渗出性改变，晚期为肉芽肿形成。在早期病灶组织中有大量的新型隐球菌集聚，因菌体周围包绕胶质样荚膜，抑制白细胞趋化因子，故组织炎症反应不明显。肉芽肿的形成常在感染数月后，可见巨细胞、巨噬细胞及成纤维细胞的增生、淋巴细胞和浆细胞浸润，偶见坏死灶及小空洞形成。感染主要侵犯中枢神经系统，以基底节及皮层的灰质受累最严重，脑组织较其他组织更易形成小空洞，脑膜增厚，有肉芽肿形成。肺部病变可见少量淋巴细胞浸润、肉芽肿形成及广泛纤维化。

【临床表现】

（一）隐球菌脑膜炎（cryptococcal meningitis） 是真菌性脑膜炎中最常见的类型。本病起病隐袭，进展缓慢，早期多无或有不规则低热或有轻度间歇性头痛，而后逐渐加重，但仍可缓解，经常反复发作。颅内压增高明显时头痛剧烈，可伴有恶心、呕吐，眼底检查约30%的病人有明显的视神经乳头水肿，可伴有出血和渗出。而1/3左右的病人入院时已有意识障碍，表现为嗜睡、昏睡及昏迷等，晚期有抽搐。部分病人有精神症状。约1/3病例锥体束征阳性，少数有偏瘫（7%）。约20%～30%的病例有颅神经损害。以视神经、动眼神经、外展神经、面神经及听神经受累为主，其中视神经受损最多见，如视力模糊、减退甚至失明。慢性病例脑底蛛网膜粘连，脑脊液循环受阻而致脑积水。本病的病程长短不一，短者病情逐渐加重在数月内死亡，长者病情反复缓解、复发使病程迁延多年，亦有自发缓解而痊愈的个例报告。本病预后不良。

（二）肺隐球菌病（pulmonary cryptococcosis） 起病缓慢，常与中枢神经系统感染并存，亦可单独发生。临床无明显症状而易被忽略。一旦出现症状，则与肺结核不易区分，如低热、轻咳、盗汗、乏力、体重减轻等。多趋自愈，少数患儿呈急性肺炎的表现，如病灶延及胸膜，可有胸痛和胸膜渗出。胸部X线片表现为单侧或双侧块状病变，亦可为广泛性浸润、支气管周围浸润或粟粒状病变，但不侵犯肺门或纵隔淋巴结。肺部感染一般预后良好。

（三）皮肤黏膜隐球菌病（mucocutaneous cryptococcosis） 常为全身性隐球菌病的局部表现，很少单独发生。可能由脑膜、肺部或其他病灶播散所致。皮肤隐球菌病主要表现为丘疹、痤疮样皮疹、硬结、肉芽肿等，中央可见坏死，形成溃疡、瘘管等。黏膜损害见于口腔、鼻咽部，表现为结节、溃疡和肉芽肿样，表面覆盖黏性渗出性薄膜。

【诊断】 除根据临床表现外，实验室检查是本病的重要依据。

（一）病原体检查 ①真菌培养：取标本少许置于沙氏培养基中，在室温或37℃培养3～4天可见菌落长出。②墨汁涂片法：是迅速、简便、可靠的方法。标本来源可为脑脊液、痰液、病灶组织

或渗液等，取新鲜标本置于玻片上，加墨汁1滴，覆以盖玻片，在显微镜暗视野下找隐球菌，可见圆形厚壁菌体，内有反光孢子，无菌丝，外周有一圈透明的肥厚荚膜。反复多次查找阳性率高。脑脊液应离心后取沉淀涂片。

（二）血清学检查 因病人血清中可测到的抗体少，阳性率低，仅作辅助诊断。通常检测新型隐球菌荚膜多糖体抗原，以乳胶凝集试验（latex agglutination test）灵敏而特异，且有估计预后和疗效的作用。

【治疗】

（一）一般治疗 同念珠菌病。

（二）抗真菌治疗 抗真菌药物治疗的疗程：经正规治疗1周或2周后，脑脊液中或原发感染部位的隐球菌培养转阴，说明治疗有效。初次治疗应持续至少6周，病原学检查阴性后最少再治疗4周。

1. 二性霉素B（amphotericin B） 为多烯类抗生素，与真菌胞膜上的固醇类结合，改变膜的通透性，使菌体破坏，起杀菌作用。是目前治疗隐球菌病的首选药物。静脉滴注或椎管内注射。具体方法：静脉滴注从小剂量开始，每日0.1mg/kg，如无不良反应，渐增至每日1～1.5mg/kg，疗程1～3个月。静注时用5%葡萄糖液稀释，浓度不超过0.05～0.1mg/ml，避光缓慢静脉滴注，每剂不少于6小时滴完。浓度过高易引起静脉炎，滴速过快可发生抽搐、心律失常、血压骤降，甚至心跳停搏。二性霉素B副作用有：①发热、寒战、头痛、头晕；②恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应；③对肝、肾、造血系统有一定毒性，大剂量时可引起肾小管坏死、钙化；长期使用可至贫血、血小板减少等；④血栓性静脉炎。其他副作用有视物模糊、剥脱性皮炎、低钾血症等。一般反应，对症处理多可缓解，不必停药。严重者可用静脉滴注氢化可的松或地塞米松。用药期间，应每隔3～7天检查血、尿常规及肝、肾功能。

椎管内注射或脑室内注射仅限于治疗隐球菌性脑膜炎。适用于病情严重或静脉滴注失败的病例。儿童鞘内注射，首次0.01mg，用蒸馏水（不用0.9%氯化钠溶液）稀释，浓度不超过0.25mg/ml（偏稀为宜）或将药物与腰穿时引流出的脑脊液3～5ml混合后一并缓慢注入。以后每日一次，剂量渐增，约1周内增至每次0.1mg，以后每隔1～3日增加0.1mg，直至每次0.5mg为止，不超过0.7mg。疗程一般约30次，如有副作用可减量或暂停用药。脑脊液内药物过多可引起蛛网膜炎而脑脊液细胞增多、暂时性神经根炎、感觉消失、尿潴留，甚至瘫痪、抽搐。如及早停药，大多能缓解。

2. 5-氟胞嘧啶（5-fluorocytosine） 是一种口服抗真菌药物，对隐球菌有良好抑制作用。其疗效与二性霉素B相同而毒性较小，可与二性霉素B合用，治疗全身性隐球菌病，亦可治疗二性霉素B治疗失败的病例。剂量为每日50～150mg/kg，分4次口服，疗程4～6周。婴儿剂量酌减。口服吸收良好，血清浓度高，脑脊液浓度可达血清的64%～88%。但容易产生耐药性。副作用有恶心、呕吐、皮疹、中性粒细胞和血小板减少，肝肾损伤。与二性霉素B合用时，二性霉素B剂量较常用剂量减少1/3～1/2。联合用药可减少耐药性，减轻毒性反应，并缩短疗程。

3. 氟康唑（fluconazole） 新型三唑类广谱抗真菌药，通过抑制麦角甾醇的合成，改变真菌细胞的通透性，导致真菌死亡。对隐球菌有极佳的抗菌活性，生物利用度高，且有很好的血脑屏障通透性，为隐球菌性脑膜炎的选择性药物。用法：>3岁每日3～6mg/kg，一次顿服或静滴，每日最大量400～800mg。副作用有胃肠反应，皮疹，偶致肝功能异常。

（三）其他治疗

1. 手术治疗 局限性病灶如皮肤、胸部肉芽肿及空洞等，在未合并中枢神经系统感染的情况下，可以考虑手术切除。手术前后均需用二性霉素B等药物治疗。

2. 对症治疗 如降颅压，纠正电解质紊乱等。

三、曲霉菌病

曲霉菌病（aspergillosis）是由致病曲霉菌（aspergillus）所引起的疾病。最常侵犯的组织为肺，其次为胃肠道、脑、肝、肾、甲状腺及心脏等。毒素和菌丝可阻塞血管，严重者引起肺和胃肠道的出血性坏死。它已经成为继念珠菌之后引起深部真菌感染的第2位致病真菌，近年来证明一些曲霉菌可致癌，并已成为真菌感染的第1位死因。

【病因和发病机制】 曲霉菌是一种常见的条件致病性真菌，属丝状真菌，种类很多，引起人类疾病常见的有烟曲霉菌（aspergillus fumigatus）和黄曲霉菌（aspergillus flavus）。曲霉菌广布于自然界，尤其是谷物、稻草、家禽及牲畜的皮毛与空气中，也可寄生于正常人的皮肤与上呼吸道，为条件致病菌。正常人对曲霉菌有一定的抵抗力，不引起疾病。当机体抵抗力降低时，病原菌可经皮肤黏膜损伤处或吸入呼吸道，进而进入血液循环到其他组织或器官而致病。过敏体质者吸入曲霉菌孢子可触发IgE介导的变态反应而致支气管痉挛。

【病理】 曲霉菌最常侵犯支气管和肺，亦可侵犯鼻窦、外耳道、眼和皮肤，或经血行播散至全身各器官。早期病变为弥漫性浸润渗出性改变，病变继续进展多为坏死、化脓和肉芽肿形成。病灶内可找到大量菌丝。菌丝穿透血管可引起血管炎、血管周围炎、血栓形成等，血栓形成又使组织缺血、坏死。

【临床表现】 随发病部位不同而异。

（一）肺曲霉菌病（pulmonary aspergillosis） 本病在临床上最常见。由于曲霉菌侵入肺部，使肺组织产生炎性肉芽肿，多发生在慢性肺部疾病基础上。临床表现分两型：①曲霉菌性支气管-肺炎（aspergillus bronchopneumonia），起病可急可缓，多见于小儿。大量曲霉孢子被吸入后引起急性支气管炎，若菌丝侵袭肺组织，则引起广泛的浸润性肺炎或局限性肉芽肿，也可引起坏死、化脓，形成多发性小脓肿。患者可有高热或不规则发热、咳嗽、气喘、咳绿色脓痰及反复咯血等。肺部体征不明显或闻及粗湿啰音。X线检查见肺纹理增多，肺部可见弥漫性斑片状模糊阴影、团块状阴影；②球型肺曲霉菌病（aspergilloma，fumgusball），系菌丝体在肺内空腔中繁殖、聚积并与纤维蛋白和黏膜细胞形成球形肿物，不侵犯其他肺组织。常在支气管扩张、肺脓肿、肺结核等慢性肺疾患基础上发生，多数患者无症状或表现原发病症状，或出现发热、咳嗽、气促、咳黏液脓痰，其中含绿色颗粒。由于菌球周围有丰富的血管网，可反复咯血。肺部X线检查可见圆形曲霉球悬在空洞内，形成一个新月形透亮区，曲球菌周围很少有炎症反应。

（二）变态反应性曲霉菌病（allegic asperigillosis） 过敏体质者吸入大量含有曲霉孢子的尘埃，引起过敏性鼻炎、支气管哮喘、支气管炎或变应性肺曲霉菌病。吸入后数小时出现咳喘、呼吸困难、咳棕黄色黏痰，可伴发热。痰液镜检可见大量嗜酸性粒细胞和菌丝，培养见烟熏色曲霉菌生长。周围血嗜酸性粒细胞增多（$>1.0\times10^9/L$），血清IgE $>$ 1000ng/ml。大多数患者3～4天缓解，如再吸入又复发上述症状，最终导致肺纤维化及肺功能损害。

（三）全身性曲霉菌病（disseminated aspergillosis） 急性起病，呈致死性。多见于原发性或继发性免疫缺陷者。白血病、恶性淋巴瘤、肿瘤、慢性肺部疾患、长期使用抗生素和糖皮质激素等，是发生本病的诱因。曲霉菌多由肺部病灶进入血循环，播散至全身多个脏器，主要侵犯脑和肾脏。临床表现随所侵犯的脏器而异，以发热、全身中毒症状和栓塞最常见。中枢神经系统受累表现为脑膜炎和脑脓肿；肾脏受累可出现血尿、氮质血症或泌尿道梗阻；亦可累及心内膜、心肌或心包，引起化脓、坏死和肉芽肿；消化系统以肝受累多见。

【诊断】 曲霉菌的临床表现复杂，其症状多无特异性，故根据临床表现难以诊断，以找到病原菌为主要诊断依据。

（一）病原体检查 血液、痰液或皮肤活检物涂片可见菌丝或曲霉菌孢子，培养见曲霉菌生长。曲霉菌是实验室常见的污染菌，必须反复涂片或培养，多次阳性且为同一菌种才有诊断价值。

（二）曲霉菌抗体测定 目前已有用酶联免疫吸附实验（ELISA）、免疫扩散法（ID）测定患者血清曲霉菌抗体的报告。

（三）病理组织检查 取受损组织或淋巴结活检,可根据真菌形态确诊。尤其对播散性曲霉菌病，可及时作出诊断。

【治疗】

（一）一般治疗 同念珠菌病。

（二）抗真菌治疗

1. 二性霉素B（amphotericin B） 是治疗曲霉菌感染最有效的药物。如果病人能耐受，每日剂量可为1.5mg/kg，总剂量为30～40mg/kg。有报道，对恶性肿瘤治疗中发生的免疫抑制患者，治疗的有效率可达87%。

2. 酮康唑（ketoconazole） 合成的口服咪唑类抗真菌药，抗菌谱广，口服体内吸引良好，毒性反应低。开始剂量：1～4岁者每日口服50mg；5～12岁，每日口服100mg。体重30公斤以上者，每日可口服200～400mg。如小儿每日达400mg高剂量时，可有恶心、呕吐、一过性的低胆固醇血症和肝功能异常。

（三）手术治疗 下列情况可考虑手术治疗，清除病灶后加用抗真菌药物治疗，可巩固疗效。

1. 单纯曲霉球患者。
2. 复杂型曲霉球感染，而原发病需要外科治疗者。
3. 肺曲霉球伴陈旧性结核空洞引起反复大咯血者。
4. 肺肿瘤性疾病患者。

四、组织胞浆菌病

组织胞浆菌病（histoplasmosis）是由荚膜组织胞浆菌（histoplasma capsulatum）感染所致的深部真菌病，主要侵犯网状内皮系统或肺部，可累及全身各脏器。其变型菌杜氏组织胞浆菌（histoplasma duboisii）引起者，以累及皮肤或骨骼为主，不侵犯肺部。本病半数患者为儿童，以6个月至2岁发病率最高，且多为播散型。

【病因和发病机制】 组织胞浆菌在自然界以菌丝形态存在，在人体组织内以酵母菌形态出现，以出芽方式繁殖，属双相性真菌。本菌存在于被蝙蝠、鸟或鸡粪污染的土壤中。人由吸入带有组织胞浆菌的微分生孢子而致病，呼吸道是主要传播途径。当吸入含微分生孢子的尘埃后，微分生孢子在局部生长繁殖，转变为酵母菌引起肺部感染，经血源播散到单核-巨噬细胞系统，随细胞介导的免疫使病变局限，形成肉芽肿，不治自愈。免疫功能低下者的肺部病灶可经淋巴和血液将组织胞浆菌播散到全身各脏器组织，引起广泛病变。目前认为，Ⅱ型和Ⅳ型变态反应参与了肺组织胞浆菌病的发病。

【病理】 典型的病理变化是由于单核-巨噬细胞系统的组织细胞和吞噬细胞吞噬组织胞浆菌以后，在淋巴结、肺、肝、脾、肾上腺和其他组织器官形成上皮样或组织细胞样肉芽肿、结核样结节、干酪样坏死及钙化，部分形成空洞，很少化脓。播散型除软骨和骨皮质外，身体任何部位均可被侵犯。由于组织细胞明显浸润和增生，常破坏受累器官的正常结构，50%患者发生肾上腺皮质坏死。

【临床表现】 一般分为3型：

（一）急性肺组织胞浆菌病（acute pulmonary histoplasmosis） 起病急，多为非特异性的临床表现，阳性体征少。呼吸道的症状有咳嗽、气促、胸痛、咯血、发绀等，全身症状有发热、寒战、肌痛、恶心、呕吐等。少数肺部可闻湿啰音，肝脾轻度增大。胸部X线检查可见弥漫性与多个浸润区，痊愈后再检查可见多发性钙化，为本病特征。

（二）慢性肺组织胞浆菌病（chronic pulmonary histoplasmosis） 可由肺部原发病灶蔓延而致，

亦可为二重感染。任何年龄均可发病，2岁以下婴幼儿最多见，病死率高。临床表现类似肺结核，发热、咳嗽、盗汗、乏力、体重下降。胸部X线检查见肺实变，以单或双侧上肺多见，部分患者肺尖形成空洞。病程持续多年，最终导致肺纤维化和肺功能进行性衰竭。

（三）播散性组织胞浆菌病（disseminated histoplasmosis） 此型很少见，1/3发生于婴幼儿，多数患者免疫功能低下。播散一般发生在肺部感染后，几乎可侵犯所有器官，以皮肤、黏膜、胃肠道、呼吸系统、循环系统、中枢神经系统、血液系统更为多见。表现为发热、贫血、肝脾大，此外，还有咳嗽、呼吸困难、头痛、胸痛、腹痛、腹泻、便血、淋巴结增大及皮肤、黏膜损害等。婴幼儿患者很像严重粟粒性结核的表现。部分儿童伴有皮肤黏膜损害。X线检查有肺部浸润，肺门淋巴结大，有时可见孤立状、结节状阴影或蜂窝状改变。

【诊断】

（一）组织胞浆菌素皮肤试验 方法类似于结核菌素试验。皮试后48～72小时看结果，以红肿硬结≥5mm为阳性。阳性提示过去或现在有感染。

（二）组织胞浆菌血清抗体检测 血清抗体的存在可协助诊断，但免疫功能低下者可呈假阴性。①补体结合试验检测抗体敏感性高、特异性强，抗体滴度≥1∶8或近期升高4倍以上为阳性；②酶联免疫吸附试验：简便易行，滴度≥1∶16为阳性。

（三）组织胞浆菌抗原检测 从血清、尿液、脑脊液中可检出抗原，阳性示活动性感染。对免疫缺陷的患者更具诊断意义。

（四）病原体检查 血、尿、痰、骨髓和分泌物涂片或培养分离出组织胞浆菌，或病理切片发现酵母型真菌即可确诊。播散型患者周围血涂片Wright- Giemsa染色在中性粒细胞和单核细胞内、外见典型芽状的酵母型组织胞浆菌。

【鉴别诊断】 儿童患者的临床表现颇似血液病或肺结核等，须加鉴别。

【治疗】 免疫功能正常、有症状的组织胞浆菌病患儿很少需要抗真菌药物治疗。但婴儿期进行性播散性组织胞浆菌病患儿，如不治疗可能迅速死亡，而经过治疗者预后较好。对于有免疫受损的病人和免疫功能正常，但有以下病情者，均需接受抗真菌治疗：①病情严重且与大量病原体接触的患者；②肺部病变的临床症状持续4周以上者；③肉芽肿性淋巴结炎使血管、支气管或其他重要部位发生梗阻或狭窄者。

（一）抗真菌治疗

1. 二性霉素B　是标准的治疗药物，疗程长短不一，除艾滋病合并感染的儿童外，多数进行性播散性组织胞浆菌病患儿经二性霉素B治疗4周可以治愈。

2. 酮康唑　对组织胞浆菌病有一定疗效，用法同前。

（二）对症支持治疗 见念珠菌病的一般治疗。

第五节　寄 生 虫 病

寄生虫病（parasitic disease）是小儿时期最常见的一类疾病。按寄生的部位可分为体内寄生虫病和体外寄生虫病。寄生虫在人体内随寄生部位和生活方式的不同，可掠夺机体营养和造成机械性或化学性损伤。轻者出现消化不良、营养不良等症状，重者出现某些重要器官的严重病理损害，甚至致残或致命。1988年～1992年在我国首次寄生虫病流行病学调查显示：我国寄生虫平均感染率为62.5%，0～15岁儿童寄生虫感染率为55.3%～73.3%，说明我国广大儿童的寄生虫病是一个不可忽视的重要问题。

一、蛔虫病

人蛔虫亦称似蛔线虫（ascaris lumbricoides linnaeus），简称蛔虫，成虫寄生于人体小肠，可

引起蛔虫病（ascariasis），幼虫能在人体内移行引起内脏移行症（visceral larva migrans）或眼幼虫移行症（ocular larva migrans）。蛔虫病是儿童最常见的寄生虫病。由于蛔虫具有游走、扭曲成团、钻孔等特点，除对肠黏膜易造成机械性损伤及毒性作用外，还可引起许多并发症，严重者可危及生命。

【病因和流行病学】 蛔虫为寄生人体肠道中体形最大的线虫，雌雄异体，成虫呈圆柱形，似蚯蚓，活虫呈淡红色或微黄色，一般长15～35cm，横径为2～6mm。成虫寄生于人体小肠，以肠内容物为食物，雌虫每日产卵约20万个，蛔虫卵随粪便排出体外，在适宜环境条件下5～10天发育成熟即具感染性。虫卵被吞食后，幼虫破卵侵入肠壁经门静脉系统移行至肝脏、经右心、肺泡、支气管、气管到咽部再次吞咽至小肠并发育为成虫。寄生部位以空肠为主，回肠次之，十二指肠最少。在移行过程中幼虫也可随血流到达其他器官，一般不发育为成虫，但可造成器官损害。自人体感染到雌虫产卵约需60～75天，雌虫寿命为1～2年。

蛔虫病患者是主要的传染源。生吃未经洗净且附有感染性虫卵的食物或用感染的手取食是感染的主要途径，虫卵亦可随飞扬的尘土被吸入咽下。

人蛔虫病是世界上流行最广的人类蠕虫病，1986年第三届国际寄生虫学术会议估计全球有13亿蛔虫病患者，儿童特别是学龄前儿童感染率高。世界各地均有蛔虫病，气候温暖的国家感染者更多。我国约有5.31亿人感染，平均感染率为46.99%，最高达71.12%。感染率农村高于城市，儿童高于成年人。由于在全国学校贯彻肠道感染综合防治方案，近年来感染率逐渐下降。

【临床表现】

（一）幼虫移行引起的症状 ①蛔虫卵移行至肺可引起蛔幼性肺炎或蛔虫性嗜酸性细胞性肺炎（Loffler综合征），表现为干咳、胸闷、血丝痰或哮喘样症状，血嗜酸性细胞增多，肺部体征不明显，X线胸片可见肺部小片状灶性阴影，但病灶易变或很快消失；②严重感染时，幼虫可侵入脑、肝、脾、肾、甲状腺和眼，引起相应的临床表现，如移行至肝可引起一过性肝炎，出现右上腹痛，肝肿大、压痛和肝功能异常。移行至脑可出现脑膜炎，移行至眼可出现视网膜炎、眼睑水肿等。

（二）成虫引起的症状 成虫寄生于肠道，以肠腔内半消化食物为食。临床症状的轻重不但取决于蛔虫数目的多少，而且与蛔虫所在部位和状态有关。轻者无任何症状，大量蛔虫感染可引起食欲不振或多食易饥，异食癖等症状而致营养不良。患者常腹痛，位于脐周，不剧烈，喜按揉；部分病人烦躁易惊或萎靡、磨牙；虫体的异种蛋白可引起荨麻疹、哮喘等过敏反应。

（三）成虫引起的并发症

1. 胆道蛔虫症（biliary ascariasis） 是最常见的并发症。患者表现突起剧烈腹部绞痛，以剑突下偏右侧为主，屈体弯腰、坐卧不安、伴恶心呕吐，腹部检查无明显阳性体征或仅有右上腹压痛。部分患儿可发生胆道感染，出现发热、黄疸、外周血白细胞数增高。个别病人蛔虫可直接窜入肝脏引起出血、脓肿或虫体钙化。其他还有化脓性胆管炎、胆道大出血、胆结石、胆囊破裂、胆汁性腹膜炎、急性出血性坏死性胰腺炎、肠穿孔等。

2. 蛔虫性肠梗阻 因蛔虫扭曲成团堵塞肠管或蛔虫毒素刺激肠壁引起肠蠕动障碍所致。大部分为机械性或不完全性肠梗阻，多见于回肠下段，空肠、结肠部位少见。好发于10岁以下的儿童，其中2岁以下发病率最高。常起病急骤，表现为脐周或右下腹阵发性剧痛、呕吐、腹胀、腹泻或便泌等症状，肠鸣音亢进，可见肠型和蠕动波、可扪及软的、无痛性、可移动的条索状包块。腹部X线检查可见肠充气和液平面。

3. 肠穿孔及腹膜炎 表现为突发全腹的剧烈绞痛，伴恶心呕吐、进行性腹胀。多继发于持续较久的蛔虫性肠梗阻或阑尾炎，由于肠壁血循环障碍缺血、坏死而穿孔，发生腹膜炎。腹部X线检查见膈下游离气体。

【诊断】 根据临床症状和体征、有排出或呕吐蛔虫史、粪便涂片找到蛔虫卵即可确诊。血中嗜酸性粒细胞增高，有助于诊断。若出现上述并发症时，需与其他外科急腹症鉴别。

【治疗】

（一）驱虫治疗

1. 甲苯达唑（mebendazole）　又称安乐士，是目前临床上广泛应用的咪唑类药物，也是治疗蛔虫病的首选药物之一。能直接抑制虫体对葡萄糖的摄入，导致糖原和ATP生成减少，虫体肌肉麻痹死亡，在杀灭幼虫、抑制虫卵发育方面亦起作用。本品对蛔虫的疗效较高，同时也可用于治疗其他线虫（钩虫、蛲虫、鞭虫等）的感染，排虫有效率约90%。副作用小，偶见胃肠不适、腹泻、呕吐、头痛、头昏、发热、皮疹等。＞2岁驱蛔剂量为每次100mg，每日2次，或每日200mg顿服，连服3天。复方甲苯达唑（mebendazole compound）每片含甲苯达唑100mg、左旋咪唑25mg，剂量同前。

2. 枸橼酸哌嗪（piperazine citrate）　又称驱蛔灵，是临床上安全有效的抗蛔虫和蛲虫药物。其作用机制是阻断虫体神经肌肉接头冲动传递，使虫体肌肉发生迟缓性麻痹，虫体不能吸附在肠壁而随粪便排出体外。因麻痹前不兴奋虫体，适用于有并发症的患儿。本品毒性低，大量时偶有恶心、呕吐、腹痛、荨麻疹、震颤、共济失调等。每日剂量150mg/kg（最大剂量不超过3g），睡前顿服，连服2日。肝肾功能不良及癫痫患儿禁用。在肠梗阻时，最好不用，以免引起虫体骚动。

3. 左旋咪唑（levamisole）　为广谱驱肠虫药，可选择性抑制虫体肌肉中琥珀酸脱氢酶，影响肌肉的无氧代谢，使虫体肌肉麻痹随粪便排出。本药起效快，服药30min即达峰浓度，由肠道排泄，无蓄积中毒。驱蛔效果达90%～100%，对钩虫、蛲虫也有效，同时也是一种较好的免疫调节剂，副反应轻微，常见有头晕、头痛、恶心、呕吐、腹痛，偶有白细胞减少、肝功损害、皮疹等，肝肾功能不良者慎用。驱蛔虫每日剂量2～3mg/kg，半空腹顿服。

（二）并发症的治疗

1. 胆道蛔虫症　治疗原则为镇痛、解痉、驱虫、控制感染及纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱。驱虫最好选用虫体肌肉麻痹驱虫药。内科治疗持久不缓解者，必要时可手术治疗。

2. 蛔虫性肠梗阻　不完全性肠梗阻先用内科治疗，包括禁食、胃肠减压、解痉、止痛、纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱等处理，疼痛缓解后可予驱虫治疗。完全性肠梗阻时应即时手术治疗。

3. 蛔虫性阑尾炎或腹膜炎　一旦确诊，应及早手术治疗。

【预防】　注意饮食环境卫生和个人卫生，防止感染；普及卫生知识，做好粪便管理，消灭传染源；同时给易感人群投药以降低感染。因蛔虫病的重复感染率极高，对病人应隔3～6个月再给药。

二、蛲虫病

蛲虫病（enterobiasis）是蠕形驻肠线虫寄生于人体小肠下段至直肠所致的一种小儿常见寄生虫病，尤以幼儿期多见，其临床特征表现为肛门周围、会阴部皮肤瘙痒及睡眠不安。

【病因和流行病学】　蛲虫的成虫细小，乳白色，雌雄异体。成虫寄生于人体的盲肠、阑尾、结肠、直肠及回肠下段，严重感染时也可寄生在小肠上段、胃及食管等部位。雌雄成虫交配后，雄虫不久即死亡。雌虫受精，向肠腔下段移行，当人熟睡时，肛门括约肌较松弛，雌虫即从肛门爬出，受温度、湿度改变和空气的刺激大量排卵，然后大多数死亡，少数雌虫可再进入肛门、阴道、尿道等处，引起异位损害。人自食入感染期卵至雌虫发育成熟并开始产卵约需2～6周。雌虫寿命一般不超过2个月，最长者可达101天。虫卵在肛周约6小时发育成为感染性卵。当虫卵污染患儿手指，再经口食入而自身感染。虫卵可散落在衣裤、被褥玩具或食物上，而且抵抗力强，在室内一般可存活3周，经吞食或空气吸入等方式传播。蛲虫患者是唯一的传染源，蛲虫病常在集体儿童机构和家庭中传播流行。

蛲虫病是呈世界性分布的常见寄生虫病之一。国内分布也十分广泛，感染率一般城市高于居住分散的农村，儿童高于成人，尤以集体生活的儿童感染率为高，并且具有家庭聚集性。据国内抽样

调查资料表明，人群蛲虫平均感染率为26.36%；江苏省儿童蛲虫感染率高达79.83%；贵州省感染率最低，为6.403%。2000年四川省44个县调查18725个儿童，感染率为10.46%。

【临床表现】 约有1/3的蛲虫感染者可无症状，部分蛲虫感染可引起局部和全身症状，当雌虫爬到肛门周围排卵时可引起肛周和会阴皮肤强烈瘙痒，以夜间为甚，伴睡眠不安。局部皮肤可发生皮炎和继发感染。全身症状有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲不振等胃肠激惹现象，还可见恶梦、失眠、不安、过度兴奋等精神症状。蛲虫偶可异位寄生其他器官和侵入邻近器官而引起阑尾炎、阴道炎、盆腔炎及腹膜炎等。外周血见嗜酸性细胞增多。

【诊断】 主要依靠临床症状，同时检出虫卵或成虫时可确诊。方法：夜间患儿入睡后1～3小时观察肛周皮肤皱褶处有无白色小线虫；直接从肛门周围皮肤皱襞处采集标本，或清晨起床前用透明胶纸紧压肛周部位粘取虫卵，胶面平贴于玻片上在显微镜下观察虫卵，需反复多次检查可提高阳性率。

【治疗】

（一）驱虫治疗

1. 扑蛲灵（pryvinium pamoate）为治疗蛲虫首选药。其作用机制干扰肠虫的呼吸酶系统，抑制呼吸，并阻碍肠虫对葡萄糖的吸收。毒性低，少数有腹痛、腹泻、恶心、呕吐，偶有感光过敏、肌肉痉挛。用法：5mg/ kg，睡前1次顿服，总量不超过0.25g，2～3周后重复治疗1次。口服本品可将粪便染成红色，不必惊慌。

2. 甲苯达唑　剂量和用法与驱蛔虫治疗相同，2周后重复一次。

3. 噻嘧啶（pyrantel pamoate）　又称抗虫灵，为广谱高效驱虫药，可抑制虫体胆碱脂酶，阻断虫体神经肌肉接头冲动传递，麻痹虫体，安全排出体外。口服很少吸收，毒性极低。剂量为11mg/kg（最大量1g），睡前一次顿服，2周后重复一次。

（二）局部用药 每晚睡前清洗会阴和肛周，局部涂擦10%氧化锌油膏或用蛲虫软膏（含百部浸膏30%、甲紫0.2%）挤入肛门内少许，杀虫止痒；或用噻嘧啶栓剂塞肛，连用3～5日。

【预防】 蛲虫成虫的寿命一般20～30天，感染性虫卵可存活3周，而蛲虫患者是唯一的传染源。本病再感染机会很多，药物治疗的同时必须与预防结合。如能避免重复感染，则可自行痊愈。开展卫生宣教，讲究个人卫生，饭前便后洗手，勤剪指甲，纠正吮手指习惯，婴幼儿尽早穿满裆裤；玩具、用具、被褥要常清洗和消毒。

三、钩虫病

钩虫病（ancylostomiasis）是由钩口科线虫（hookworm）寄生于人体小肠所致的疾病。常见者有十二指肠钩虫（ancylostoma duodenale）和美洲钩虫（necator americanus）。临床主要表现为贫血、营养不良、胃肠功能失调。轻者可无症状，称钩虫感染。严重者可出现心功能不全和生长发育障碍。

【病因和流行病学】 成虫虫体细长，约1cm，半透明灰白或米黄色，雌雄异体，顶端有一发达的口囊。成虫在人体内可存活3年左右，最长可达15年。成虫寄生人体小肠上段，以其口囊咬吸在肠黏膜上，摄取血液及组织液。成熟十二指肠钩虫雌虫每日产卵1万～3万个；美洲钩虫雌虫每日产卵5千～1万个。虫卵随粪便排出，在温暖、潮湿、疏松土壤中孵育成杆状蚴，在1～2周中，经过二次蜕皮后发育为丝状蚴，即感染期蚴。丝状蚴通过毛囊、汗腺口或皮肤破损处钻入人体进入血管和淋巴管，随血流经右心至肺，穿过肺微血管进入肺泡，向上移行至咽部，被吞咽入胃，达小肠发育为成虫。

钩虫病患者为主要传染源。皮肤接触污染感染期蚴的土壤是主要感染途径；进食污染感染期蚴的食物也是感染途径之一；婴幼儿可因尿布、衣服晾晒在或落在沾有钩蚴的土地上而感染，或因坐地、爬玩而感染。

人群普遍易感，全世界约有十亿人感染钩虫，在热带、亚热带和温带地区特别流行。我国以四川、浙江、湖南、福建、广东、广西等地较为流行。其感染率受风俗、习惯及生产条件等影响，农村高于城市，成人高于儿童。小儿年龄越大，感染率越高。1988～1992年全国寄生虫病调查结果显示，我国钩虫感染人数为19405万人，平均感染率为17.17%，海南省的感染率（60.90%）为最高，其次是四川省（40.88%）和广西壮族自治区（37.85%），东北、华北和西北10个省（区）的感染率则低于1%。儿童5～9岁感染率最高，10～14岁次之。

【临床表现】

（一）钩蚴引起的症状

1. 钩蚴皮炎　钩蚴侵入皮肤时局部可出现红色瘙痒性小丘疹和匍匐丘疹，数日内消失。搔抓破后常继发感染，形成脓疱，并可引起发热和淋巴结炎。

2. 内脏损害　当蚴虫侵入血循环在体内移行时穿过肺、肝、眼等器官，可出现局部炎症反应及相应器官的临床症状，血嗜酸性粒细胞增高。如移行至肺部可出现发热、咳嗽、气促和哮喘，痰中带血丝，甚至大咯血。胸部X线检查见肺有短暂的浸润性病变，病程数日或数周。

（二）成虫引起的症状

1. 贫血　主要为缺铁性贫血，是由于钩虫吸附在小肠黏膜上吸血及造成肠黏膜损伤而致失血所致。表现为不同程度的贫血、皮肤粘膜苍白、眩晕、乏力，影响小儿体格和智力发育。严重者可发生贫血性心脏病。

2. 消化道症状　初期表现为贪食、多食易饥，但体重下降。后期食欲不振，胃肠功能紊乱，腹胀，腹泻，异食癖，营养不良等，严重者可出现便血。

（三）婴儿钩虫病　症状出现早，病情发展迅速且重。临床表现为发热，贫血严重，血红蛋白低于50g/L，急性便血性腹泻，大便黑色或柏油样，胃肠功能紊乱，心尖部明显收缩期杂音，肝脾增大，生长发育迟缓，血象可呈类白血病样反应，嗜酸性粒细胞显著增高。发病多在5～12个月，亦有新生儿发病的报道。

【诊断】

（一）病原体检查　在流行区，对有贫血、胃肠功能紊乱、异食癖、营养不良及生长发育迟缓的小儿应考虑钩虫病的可能。粪便中找出钩虫卵或孵化出钩蚴可确诊。粪便饱和盐水漂浮法较直接镜检的阳性率明显增高，钩蚴培养法检出率较高。当咳嗽时痰中找到钩蚴亦可确诊。

（二）免疫诊断　适用于大规模普查。用钩虫虫体抗原作皮内试验，阳性者结合流行病学及临床特点，可作出早期诊断。

【治疗】

（一）一般治疗　给予铁剂和充足营养以纠正贫血、改善营养状况，严重贫血可少量多次输血。

（二）驱虫治疗

1. 苯咪唑类药物　是一类广谱驱肠线虫药，具有杀死成虫和虫卵的作用。因为能直接抑制寄生虫对葡萄糖的利用，影响虫体能量代谢而驱虫。驱虫作用缓慢，治疗3～4天才排钩虫，但不良反应轻而短暂，少数病人有头痛、恶心、腹痛等。常用剂型有：

甲苯达唑（mebendazole）　不分年龄，每次100mg，日服2次，连服3日，或单服1剂300mg，治愈率90%以上。有严重肝、肾疾病者，2岁以下婴幼儿慎用。

阿苯达唑（albendazole）　单剂有效，儿童200mg，10日后可重复1次。严重心功能不全、活动性溃疡患儿慎用。

2. 噻嘧啶（pyrantel pamoate）　常用剂量为11mg /kg（基质）（最大量为1g），每日1次，睡前顿服，连服2～3日。副作用轻，可见恶心、腹痛、腹泻等。

3. 左旋咪唑（levamisole）　剂量1.5～2.5mg/kg，晚餐后一次服用，连用3d为一疗程。

4. 联合用药　左旋咪唑和噻嘧啶合用可提高疗效。

（三）钩蚴皮炎的治疗

1. 局部涂抹法　2%～4%碘液、15%噻苯咪唑油膏、左旋咪唑涂肤剂涂抹局部。

2. 皮肤透热疗法　在钩蚴钻入皮肤的早期可将患处置于50℃以上的水中浸泡30分钟，或用50～60℃的湿布热敷，每30秒换一次，连续10分钟，可止痒及局部消炎。

【预防】　在流行区定期普查普治，加强个人防护，防止感染。加强卫生宣教，改善环境卫生，实施粪便无害化管理。疫区避免手、足直接接触湿润土壤。

（易著文）

第十一章 消化系统疾病

第一节 儿童消化系统解剖生理特点

（一）口腔 是消化道的起端，具有吸吮、吞咽、咀嚼、消化、味觉、感觉和语言等功能。足月新生儿出生时已具有较好的吸吮及吞咽功能。新生儿及婴幼儿口腔黏膜薄嫩，血管丰富，唾液腺不够发达，口腔黏膜干燥，易受损伤和局部感染；3～4个月时唾液分泌开始增加。婴儿口底浅，尚不能及时吞咽所分泌的全部唾液，常发生生理性流涎。

（二）食管 食管长度在新生儿为8～10cm，1岁时为12cm，5岁时为16cm，学龄儿童为20～25cm，成人为25～30cm。食管横径婴儿为0.6cm～0.8cm，幼儿为1cm，学龄儿童为1.2～1.5cm。食管pH值通常在5.0～6.8。新生儿和婴儿的食管呈漏斗状，黏膜纤弱、腺体缺乏、弹力组织及肌层尚不发达，食管下段括约肌发育不成熟，控制能力差，常发生胃食管反流。婴儿吸奶时常吞咽过多空气，易发生溢奶。

（三）胃 胃容量在新生儿约为30～60ml，1～3个月时90～150ml，1岁时250～300ml，5岁时为700～850ml，成人约为2000ml。哺乳后不久幽门即开放，胃内容陆续进入十二指肠，故实际胃容量不受上述容量限制。婴儿胃略呈水平位，当开始行走时其位置变为垂直。盐酸和各种酶的分泌均较成人为少，且酶活性低下，消化功能差。胃平滑肌发育尚未完善，在充满液体食物后易使胃扩张。由于贲门和胃底部肌张力低，幽门括约肌发育较好，故易发生幽门痉挛而出现呕吐。胃排空时间随食物种类不同而异，稠厚含凝乳块的乳汁排空慢；水的排空时间为1.5～2小时；母乳2～3小时；牛乳3～4小时；早产儿胃排空更慢，易发生胃潴留。

（四）肠 儿童肠管相对比成人长，一般为身长的5～7倍（成人仅为4倍），或为坐高的10倍。小肠的主要功能包括运动（蠕动、摆动、分节运动）、消化、吸收及免疫保护。大肠的主要功能是贮存食物残渣、进一步吸收水分以及形成粪便。婴幼儿肠黏膜肌层发育差，肠系膜柔软而长，结肠无明显结肠带与脂肪垂，升结肠与后壁固定差，易发生肠扭转和肠套叠。肠壁薄故通透性高，屏障功能差，加之口服耐受机制尚不完善，肠内毒素、消化不全产物等过敏源可经肠黏膜进入体内，引起全身感染和变态反应性疾病。由于婴儿大脑皮层功能发育不完善，进食时常引起胃-结肠反射，产生便意，所以大便次数多于成人。

（五）肝 年龄愈小，肝脏相对愈大。正常新生儿至1周岁，在右锁骨中线上、肋缘下1～3cm可触及肝，3岁以内大部分在右肋缘下1～2cm，4岁以后在肋弓以下不易扪及，仅少数能触及1cm以下的肝缘。在剑突下，从生后到7岁可触及2～2.5cm的肝脏。婴儿肝结缔组织发育较差，肝细胞再生能力强，不易发生肝硬变，但易受各种不利因素的影响，如缺氧、感染、药物中毒等均可使肝细胞发生肿胀、脂肪浸润、变性、坏死、纤维增生而肿大，影响其正常功能。婴儿时期胆汁分泌较少，故对脂肪的消化、吸收功能较差。

（六）胰腺 出生后3～4个月时胰腺发育较快，胰液分泌量也随之增多，出生后一年，胰腺外分泌部分生长迅速，为出生时的3倍。胰液分泌量随年龄生长而增加，至成人每日可分泌1～2升。酶类出现的顺序为：胰蛋白酶最先，而后是糜蛋白酶、羧基肽酶、脂肪酶，最后是淀粉酶。新生儿

胰液所含脂肪酶活性不高，直到2～3岁时才接近成人水平。婴幼儿时期胰液及其消化酶的分泌易受炎热天气和各种疾病的影响而被抑制，容易发生消化不良。

（七）肠道细菌 在母体内，胎儿肠道是无菌的，生后数小时细菌即侵入肠道，主要分布在结肠和直肠。肠道菌群受食物成分影响，单纯母乳喂养儿以双歧杆菌占绝对优势，人工喂养和混合喂养儿肠内的大肠杆菌、嗜酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌所占比例几乎相等。正常肠道菌群对侵入肠道的致病菌有一定的拮抗作用。婴幼儿肠道正常菌群脆弱，易受许多内外界因素影响而菌群失调，导致消化功能紊乱。

（八）健康婴儿粪便 食物进入消化道至粪便排出时间因年龄而异：母乳喂养的婴儿平均为13小时，人工喂养者平均为15小时，成人平均为18～24小时。

1. 人乳喂养儿粪便 为黄色或金黄色，多为均匀膏状或带少许黄色粪便颗粒，或较稀薄，绿色、不臭，呈酸性反应（pH4.7～5.1）。平均每日排便2～4次，一般在添加辅食后次数即减少。

2. 人工喂养儿粪便 人工喂养的婴儿粪便为淡黄色或灰黄色，较干稠，呈中性或碱性反应（pH6～8）。因牛乳含蛋白质较多，粪便有明显的蛋白质分解产物的臭味，有时可混有白色酪蛋白凝块。大便1～2次/日，易发生便秘。

3. 混合喂养儿粪便 喂食母乳加牛乳婴儿的粪便与喂牛乳者相似，但较软、黄，添加淀粉类食物可使大便增多，稠度稍减，稍呈暗褐色，臭味加重。添加各类蔬菜、水果等辅食时大便外观与成人粪便相似，初加菜泥时，常有小量绿色便排出。便次每日1次左右。

第二节 儿童消化系统疾病常用检查方法

一、胃肠影像学

1. 胸腹部平片及透视 主要用于食管闭锁、胃肠道穿孔、肠梗阻、肛门闭锁、腹部肿块、脏器异位、组织钙化等病变的诊断。根据病情及诊断的需要可取仰卧位、立位、水平侧位及倒立侧卧位等进行摄片。

2. 消化道造影 常用造影剂（对比剂）有阴性造影剂和阳性造影剂。阴性造影剂有空气、氧气等。阳性造影剂有钡剂、碘剂。碘造影剂有油质及水溶性两类。

（1）上消化道造影：用于检查先天发育异常，如食管气管瘘、食管狭窄、食管裂孔疝、胃肠道旋转不良，肥厚性幽门狭窄、贲门痉挛或松弛及膈疝等疾病的检查，可以全面细致地观察各部位黏膜及其充盈状态，并可以测量钡剂通过时间及有无反流。还可以用于胃、十二指肠溃疡、胃食管反流的诊断。

（2）钡灌肠：主要用于肠套叠、巨结肠及肠位置异常等的诊断，还可以用于结肠和小肠梗阻的鉴别。婴幼儿一般不需清洁洗肠，在检查当日不给固体食物，检查前3小时禁食。学龄前和学龄儿童可在检查前清洁洗肠。

3. 胆管造影 如经腹腔镜胆管造影和内镜逆行胰胆管造影（ERCP）。经腹腔镜造影可用于了解胆管解剖，胆管闭锁术前评估及进行冲洗、引流等治疗。ERCP是在十二指肠镜观察下做胰胆管插管造影，主要适用于肝内外胆管梗阻，如胆管闭锁、异位、结石及蛔虫、先天性胆管囊肿、反复发作胰腺炎、胰腺假囊肿等的诊断，也可进行乳头肌切开等治疗。

4. CT 主要用于腹部包块、腹腔脓肿、外伤及肝脏和胰腺疾病的诊断，也可以用于小肠和腹部血管性病变的检查。螺旋CT扫描可增快扫描速度，减少呼吸运动造成的伪影。静脉增强扫描可清楚地显示血管的解剖及鉴别肿瘤和正常组织。

5. 磁共振成像（MRI）主要适用于肝脏肿瘤，特别是血管瘤与囊性病变的诊断，对于局限性脂肪浸润显示较清，对胰腺囊性纤维化伴脂肪沉积及囊肿形成有明显的诊断价值。MRI对血管的显示优于CT，特别是磁共振血管造影对肝脏病变的血管显示清晰。

二、消化道内镜检查

由于消化道内镜的不断改进，该项检查能清楚地观察微细的病变，并可用多种方式记录和保存图像，便于多人同时观看，为诊断、治疗、研究消化道疾病提供了良好的条件。同时可以做黏膜活检或微生物学检查，还可以实施一些治疗。

儿童上消化道内镜检查适用于黏膜炎症及消化性溃疡的检出、急性上腹疼痛、反复呕吐、呕血和黑便、咽下困难和咽下疼痛、介入性治疗如内镜下止血、食管静脉曲张硬化治疗、狭窄的扩张、息肉切除以及异物取出等。

儿童结肠镜检查适用于下消化道出血、炎症性肠病、慢性腹泻、各种息肉综合征等的诊断，介入治疗，如摘除息肉、取出异物、扩张狭窄及止血等。

近年来，小肠镜（双气囊推进式）、胶囊内镜亦越来越多用于儿科胃肠，特别是小肠疾病的诊断。

三、胃肠动力学检查

1. 核素检查　将标记同位素的液体及固体食物给受试者服用后，借助计算机分析的照相机对液相和固相同时进行监测，与起始计数比较得出单位时间的排空率和半排空时间，了解胃排空及胃食管反流、肠胃胆汁反流情况。

2. 胃肠测压法　利用连续灌注导管测压系统，用微泵向导管内匀速注水，导管末端侧孔逸水时克服的阻力即为胃肠腔内压力。常用的有食管测压、直肠肛门测压、胃内压测定、Oddi括约肌压力测定等。

3. 超声检查　应用实时B超或三维超声，观察进食一定量液体后胃各部位及十二指肠的动态运动情况，并将胃排空情况量化，得出胃排空和半排空时间。

4. 胃电图　测定人体胃电活动的方法有腔内胃电和体表胃电记录。体表胃电记录技术，即胃电图（EGG）是一种非侵入性检查方法，其定量指标包括EGG的主频率、正常胃慢波所占时间百分比、胃动过速、胃动过缓及其他动力紊乱所占比例。

5. pH监测　采用柔软的pH微电极，放置在食管和（或）胃内监测pH，监测期间不限制正常生理活动，记录进餐、体位变化和一些症状的起止时间，数据存储在便携式pH记录仪上，可持续监测24～96小时。应用电脑程序进行数据处理。食管pH监测可以发现胃食管反流，了解反流与进食、体位及症状的关系。主要用于胃食管反流病的诊断，判断治疗效果；还可以用于查找一些反复发作性呼吸道疾病的病因。胃pH监测主要用于评价酸相关性疾病的疗效、检测十二指肠胃反流；胃与食管pH同时监测，以及食管胆汁反流动态监测可用于诊断碱性胃食管反流。

四、呼吸试验

1. 氢呼吸试验　哺乳动物的新陈代谢过程中不产生H_2，呼气中的H_2是由肠道的细菌发酵碳水化合物而产生。在某些病理情况下，肠黏膜细胞某些酶，如乳糖酶、蔗糖—麦芽糖酶或麦芽糖酶缺乏时，相应的糖如乳糖、蔗糖和麦芽糖直接进入结肠，经结肠细菌发酵产生的H_2大部分从肠道排出，14%～21%被吸收入血循环经肺呼出。通常应用气相色谱法检测收集的呼出气中H_2。氢呼吸试验主要用于诊断乳糖、蔗糖吸收不良、小肠细菌过度生长和检测胃肠道传递时间。

2. 二氧化碳呼吸试验　CO_2是能量代谢的终末产物，CO_2呼吸试验是经口服或静脉注射放射性同位素如^{14}C标记的化合物后，经一系列代谢最终以$^{14}CO_2$形式从肺排出，收集呼出气，经液闪测定检测呼出气中$^{14}CO_2$含量。CO_2呼吸试验可用于检测脂肪、乳糖吸收不良、小肠细菌过度生长、评价肝功能等，^{14}C或^{13}C-尿素呼吸试验还可以用于检测幽门螺杆菌感染。由于^{14}C半衰期较长，不适用于儿童和孕妇。可采用^{13}C标记化合物，^{13}C为稳定性同位素，无放射性，但需用质谱仪检测。

第三节 口 炎

口炎（stomatitis）是指口腔黏膜由于各种感染引起的炎症，若病变限于局部如舌、齿龈、口角亦可称为舌炎，齿龈炎或口角炎等。本病多见于婴幼儿。可单独发生，亦可继发于全身疾病如急性感染、腹泻、营养不良、久病体弱和维生素B、C缺乏等。感染常由病毒、真菌、细菌引起。不注意食具及口腔卫生或各种疾病导致机体抵抗力下降等因素均可导致口炎的发生。目前细菌感染性口炎已经很少见，病毒及真菌感染所致的口炎仍经常见到。

一、鹅口疮

鹅口疮（thrush，oral candidiasis）又称雪口病，为白色念珠菌感染在口腔黏膜表面形成白色斑膜的疾病。多见于新生儿和婴幼儿，营养不良、腹泻、长期使用广谱抗生素或类固醇激素的患儿常有此症。新生儿多由产道感染或因哺乳时污染的奶头和乳具获得感染。

【临床表现】 口腔黏膜表面覆盖白色乳凝块样小点或小片状物，可逐渐融合成大片，不易擦去，周围无炎症反应，强行剥离后局部黏膜潮红、粗糙、可有溢血。不痛，不流涎，一般不影响吃奶，无全身症状。重症则全部口腔均被白色斑膜覆盖，甚至可蔓延到咽、喉头、食管、气管、肺等处，此时可危及生命。重症患儿可伴低热、拒食、吞咽困难。取白膜少许放玻片上加10%氢氧化钠一滴，在显微镜下可见真菌的菌丝和孢子。使用抗生素可加重病情，促其蔓延。

【治疗】 一般不需口服抗真菌药物。可用2%碳酸氢钠溶液于哺乳前后清洁口腔，或局部涂抹10万～20万U/ml制霉菌素鱼肝油混悬溶液，每日2～3次。亦可口服肠道微生态制剂，纠正肠道菌群失调，抑制真菌生长。预防应注意哺乳卫生，加强营养，适当增加维生素B_2和C。

二、疱疹性口腔炎

疱疹性口腔炎（herpetic stomatitis）为单纯疱疹病毒Ⅰ型感染所致。多见于1～3岁婴幼儿，发病无明显季节差异。

【临床表现】 常好发于颊黏膜、齿龈、舌、唇内、唇红部及邻近口周皮肤。起病时发热可达38℃～40℃，1～2天后，上述各部位口腔黏膜出现单个或成簇的小疱疹，直径约2mm，周围有红晕，迅速破溃后形成溃疡，有黄白色纤维素性分泌物覆盖，多个溃疡可融合成不规则的大溃疡，有时累及软腭、舌和咽部。由于疼痛剧烈，患儿可表现拒食、流涎、烦躁，常因拒食啼哭才被发现。体温在3～5天后恢复正常，病程约1～2周。所属淋巴结常肿大和压痛，可持续2～3周。从患者的唾液、病变皮肤和大小便中均能分离出病毒。

本病应与疱疹性咽峡炎鉴别，后者大都为柯萨奇病毒所引起，多发生于夏秋季。常骤起发热及咽痛，初起时咽部充血，并有灰白色疱疹，四周绕有红晕，2～3日后红晕加剧扩大，疱疹破溃形成黄色溃疡。疱疹主要发生在咽部和软腭，有时见于舌，但不累及齿龈和颊黏膜，此点与疱疹性口腔炎迥异。

【治疗】 保持口腔清洁，多饮水，食物以微温或凉的流质为宜，避免刺激性食物。局部可涂疱疹净抑制病毒，亦可喷撒西瓜霜，锡类散等。为预防继发感染可涂2.5%～5%金霉素鱼肝油。疼痛严重者可在餐前用2%利多卡因涂抹局部。食物以微温或凉的流质为宜。发热时可用退热剂，可行全身抗病毒治疗，抗生素不能缩短病程，仅用于有继发感染者。

第四节 胃食管反流及胃食管反流病

胃食管反流（gastroesophageal reflux，GER）是指胃内容物，包括从十二指肠流入胃的胆盐和

胰酶等反流入食管甚至口咽部，分生理性和病理性两种。生理情况下，由于小婴儿食管下端括约肌（lower esophageal sphincter，LES）发育不成熟或神经肌肉协调功能差，可出现反流，往往出现于日间餐时或餐后，又称“溢乳”。病理性反流是由于LES的功能障碍和（或）与其功能有关的组织结构异常，以致LES压力低下而出现的反流，常常发生于睡眠、仰卧位及空腹时，引起一系列临床症状和并发症，即胃食管反流病（GERD）。随着直立体位时间和固体饮食的增多，到2岁时60%患儿的症状可自行缓解，部分患儿症状可持续到4岁以后。脑瘫、21-三体综合征以及其他原因的发育迟缓患儿，有较高的GER发生率。

【病因和发病机制】

1. 抗反流屏障功能低下　①LES压力降低，是引起GER的主要原因：正常吞咽时LES反射性松弛，压力下降，通过食管蠕动推动食物进入胃内，然后压力又恢复到正常水平，并出现一个反应性的压力增高以防止食物反流。当胃内压和腹内压升高时，LES会发生反应性主动收缩使其压力超过增高的胃内压，起到抗反流作用。如因某种因素使上述正常功能发生紊乱时，LES短暂性松弛即可导致胃内容物反流入食管。②LES周围组织作用减弱，例如缺少腹腔段食管，致使腹内压增高时不能将其传导至LES使之收缩达到抗反流的作用；小婴儿食管角（由食管和胃贲门形成的夹角，即His角）较大（正常为30°～50°）；膈肌食管裂孔钳夹作用减弱；膈食管韧带和食管下端黏膜瓣解剖结构存在器质性或功能性病变时；以及胃内压、腹内压增高等，均可破坏正常的抗反流功能。

2. 食管廓清能力降低　正常情况下，食管廓清能力是依靠食管的推动性蠕动、唾液的冲洗、对酸的中和作用、食丸的重力和食管黏膜细胞分泌的碳酸氢盐等多种因素发挥其对反流物的清除作用，以缩短反流物和食管黏膜的接触时间。当食管蠕动减弱或消失、或出现病理性蠕动时，食管清除反流物的能力下降，这样就延长了有害的反流物质在食管内停留时间，增加了对黏膜的损伤。

3. 食管黏膜的屏障功能破坏　屏障作用是由黏液层、细胞内的缓冲液、细胞代谢及血液供应共同构成。反流物中的某些物质，如胃酸、胃蛋白酶、以及十二指肠反流入胃的胆盐和胰酶使食管黏膜的屏障功能受损，引起食管黏膜炎症。

4. 胃、十二指肠功能失常　胃排空能力低下，使胃内容物及其压力增加，当胃内压增高超过LES压力时可使LES开放。胃容量增加又导致胃扩张，致使贲门食管段缩短，使其抗反流屏障功能降低。十二指肠病变时，幽门括约肌关闭不全则导致十二指肠胃反流。

【临床表现】　产生症状和体征的原因，主要是食管上皮细胞暴露于反流的胃内容物中所致。

1. 呕吐　新生儿和婴幼儿以呕吐为主要表现。多数患儿于生后第一周即出现呕吐，另有部分患儿于生后6周内出现症状。呕吐程度轻重不一，多发生在进食后，有时在夜间或空腹时，严重者呈喷射状。呕吐物为胃内容物，有时含少量胆汁，也有表现为溢奶、反刍或吐泡沫。年长儿以反胃、反酸、嗳气等症状多见。

2. 反流性食管炎　常见症状有：①胃灼热：见于有表达能力的年长儿，位于胸骨下端，饮用酸性饮料可使症状加重，服用抗酸剂症状减轻；②咽下疼痛：婴幼儿表现为喂奶困难、烦躁、拒食，年长儿诉吞咽时疼痛，如并发食管狭窄则出现严重呕吐和持续性吞咽困难；③呕血和便血：食管炎严重者可发生糜烂或溃疡，出现呕血或黑便症状。严重的反流性食管炎可发生缺铁性贫血。

3. Barrette食管　由于慢性GER，食管下端的鳞状上皮被增生的柱状上皮所替代，抗酸能力增强，但更易发生食管溃疡、狭窄和腺癌。溃疡较深者可发生食管气管瘘。

4. 食管外症状

（1）与GERD相关的呼吸系统疾病：①呼吸道感染：反流物直接或间接引发反复呼吸道感染；②哮喘：反流物刺激食管黏膜感受器反射性地引起支气管痉挛而出现哮喘。部分发病早、抗哮喘治疗无效、无特应性疾病家族史的哮喘患儿更可能为GERD引起；③窒息和呼吸暂停：多见于早产儿和小婴儿。原因为反流所致喉痉挛引起呼吸道梗阻，表现为青紫或苍白、心动过缓，甚至发生婴儿猝死综合征。

（2）营养不良：因呕吐及食管炎引起喂食困难而摄食不足所致。主要表现为体重不增和生长发育迟缓，贫血。

（3）其他：如声音嘶哑、中耳炎、鼻窦炎、反复口腔溃疡、龋齿等。部分患儿可出现精神、神经症状：①Sandifer综合征：是指病理性GER患儿呈现类似斜颈样的一种特殊"公鸡头样"的姿势。此为一种保护性机制，以期保持气道通畅或减轻酸反流所致的疼痛，同时伴有杵状指、蛋白丢失性肠病及贫血；②婴儿哭吵综合征：表现为易激惹、夜惊、进食时哭闹等。

【辅助检查】

1. 食管钡餐造影　可对食管的形态、运动状况、钡剂的反流和食管与胃连接部的组织结构作出判断，并能观察到是否存在食管裂孔疝等先天性疾患，以及严重病例的食管黏膜炎症改变。

2. 食管pH动态监测　经鼻孔将微电极放置在食管括约肌的上方，24小时连续监测食管下端pH，如有酸性GER发生则pH下降。通过计算机软件分析可反映GER的发生频率、时间、反流物在食管内停留的状况，以及反流与起居活动、临床症状之间的关系，借助一些评分标准，可区分生理性和病理性反流，是目前最可靠的诊断方法。特别是用于一些症状不典型的患者，或用于查找一些症状如咳嗽、哽噎、喘鸣、呼吸暂停的原因。还可以同时检测食管、胃双pH，以判断食管下端pH不下降时的碱性GER和十二指肠胃食管反流（DGER）。

3. 食管胆汁反流动态监测　应用便携式24小时胆红素监测仪，将监测探头经鼻孔插入，放置在食管括约肌上方，监测24小时，记录平卧、直立、进餐及症状发生的时间，数据以专用软件处理，可提示胆汁反流至食管的十二指肠胃食管反流。

4. 食管动力功能检查　应用低顺应性灌注导管系统和腔内微型传感器导管系统等测压设备，了解食管运动情况及LES功能。对于LES压力正常患儿应连续测压，动态观察食管运动功能。

5. 食管内镜检查及黏膜活检　内镜诊断及分级标准：0级：食管黏膜无异常；Ⅰ级：黏膜点状或条状发红、糜烂、无融合现象；Ⅱ级：黏膜有条状发红、糜烂并有融合但小于周径的2/3；Ⅲ级：黏膜广泛发红、糜烂融合成全周性或有溃疡。食管黏膜组织活检可发现鳞状上皮基底层细胞增生、肥厚，黏膜固有层乳头延伸进入上皮，上皮层内中性粒细胞、嗜酸细胞、淋巴细胞浸润，甚至黏膜糜烂、溃疡，肉芽组织形成和（或）纤维化。Barrette食管：鳞状上皮由腺上皮取代，出现杯状细胞的肠上皮化生。

6. 胃—食管同位素闪烁扫描　口服或胃管内注入含有^{99m}Tc标记的液体，应用γ照相机测定食管反流量，可了解食管运动功能。

【诊断】　GER临床表现复杂且缺乏特异性，仅凭临床症状有时难以与其他引起呕吐的疾病相鉴别，即使是GER也难以区分是生理性或病理性。凡临床发现不明原因反复呕吐、咽下困难、反复发作的慢性呼吸道感染、难治性哮喘、生长发育迟缓、营养不良、原因不明的哭吵、贫血、反复出现窒息、呼吸暂停等症状时都应考虑到GER的可能，针对不同情况，选择必要的辅助检查以明确诊断。

【鉴别诊断】

1. 贲门失弛缓症　又称贲门痉挛，是指食管下括约肌松弛障碍导致的食管功能性梗阻。婴幼儿表现喂养困难、呕吐，重症可伴有营养不良、生长发育迟缓。年长儿诉胸痛和胃灼热感，反胃。通过X线钡餐造影、内镜和食管测压等可确诊。

2. 以呕吐为主要表现的新生儿、小婴儿应排除消化道器质性病变，如：肠旋转不良、先天性幽门肥厚性狭窄、肠梗阻、胃扭转等。

3. 对反流性食管炎伴并发症的患儿，必须排除由于物理性、化学性、生物性等致病因素所引起组织损伤而出现的类似症状。

【治疗】　凡诊断为GER的患儿，特别是有合并症或影响生长发育者必须及时进行治疗。包括体位治疗、饮食治疗、药物治疗和手术治疗。

1. 体位治疗　将床头抬高30°，小婴儿的最佳体位为前倾俯卧位，但为防止婴儿猝死综合征的发生，睡眠时应采取仰卧位及左侧卧位。儿童在清醒状态下最佳体位为直立位和坐位，睡眠时保持左侧卧位及上体抬高，减少反流频率及反流物误吸。

2. 饮食疗法　以稠厚饮食为主，少量多餐，婴儿增加喂奶次数，缩短喂奶间隔时间，人工喂养儿可在牛奶中加入淀粉类或进食谷类食品。年长儿亦应少量多餐，以高蛋白低脂肪饮食为主，睡前2小时不予进食，保持胃处于非充盈状态，避免食用降低LES张力和增加胃酸分泌的食物，如酸性饮料、高脂饮食、巧克力和辛辣食品。此外，应控制肥胖，不能吸烟及避免被动吸烟。

3. 药物治疗　主要基于降低胃内容物酸度和促进上消化道动力，包括促胃肠动力药、抗酸或抑酸药、黏膜保护剂等，但使用时应注意药物的适用年龄及不良反应。

（1）促胃肠动力药（prokinetic agents）：能提高LES张力，增加食管和胃蠕动，提高食管廓清能力，促进胃排空，从而减少反流和反流物在食管内的停留。①多巴胺受体拮抗剂：多潘立酮（domperidone，吗叮啉）为选择性周围性多巴胺D_2受体拮抗剂，可增强食管蠕动和LES张力，增加胃窦和十二指肠运动，协调幽门收缩，促进胃排空，常用剂量为每次0.2～0.3mg/kg，每日3次，饭前半小时及睡前口服。②通过乙酰胆碱起作用的药物：西沙必利（cisapride，普瑞博思），主要作用于肠肌层神经丛运动神经原的5-羟色胺（5-HT_4）受体，增加乙酰胆碱释放。从而促进胃排空和增加LES压力。常用剂量为每次0.1～0.2mg/kg，3次/日口服。莫沙必利（mosapride）选择性5-羟色胺（5-HT_4）受体激动剂，作用机制同西沙比利，化学结构有所改进，无严重心律失常等心脏副作用。作为全消化道促动力剂，被广泛用于胃肠动力不足的疾病。

（2）抗酸和抑酸药：主要作用为抑制酸分泌、中和胃酸以减少反流物对食管黏膜的损伤，提高LES张力。①抑酸药：H_2受体拮抗剂（H_2-receptor blockers）如西咪替丁（cimetidine）、雷尼替丁（ranitidine）、法莫替丁（famotidine）、尼扎替丁（nizatidine）；质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPI）如奥美拉唑（omeprazol）、兰索拉唑（lansoprazole）、埃索美拉唑（esomeprazole）等。②中和胃酸药：如氢氧化铝凝胶，多用于年长儿。

（3）黏膜保护剂（mucosa protector）：硫醣铝、硅酸铝盐、磷酸铝等。（2、3两项药物治疗见本章第五节消化性溃疡病治疗）。

4. 外科治疗　及时采用体位、饮食、药物等治疗方法后，大多数患儿症状能明显改善和痊愈。具有下列指征可考虑外科手术：①内科治疗6～8周无效，有严重并发症（消化道出血、营养不良、生长发育迟缓）；②严重食管炎伴溃疡、狭窄或有食管裂孔疝者；③有严重的呼吸道并发症，如呼吸道梗阻、反复发作吸入性肺炎或窒息、伴支气管肺发育不良者；④合并严重神经系统疾病。

第五节　胃炎和消化性溃疡

一、胃炎

胃炎（gastritis）是指由各种物理性、化学性或生物性有害因子引起的胃黏膜或胃壁炎性病变。根据病程分急性和慢性两种，后者发病率高。

【病因和发病机制】

1. 急性胃炎　多为继发性，可由严重感染、休克、颅内损伤、严重烧伤、呼吸衰竭和其他危重疾病所致的应激反应（又称急性胃黏膜损伤、急性应激性黏膜病变）。误服毒性物质和腐蚀剂，摄入由细菌及其毒素污染的食物，服用对胃黏膜有损害的药物，如乙酰水杨酸等非甾体类抗炎药，食物过敏，胃内异物，情绪波动、精神紧张和各种因素所致的变态反应等均能引起胃黏膜的急性炎症。

2. 慢性胃炎　是有害因子长期反复作用于胃黏膜引起损伤的结果，儿童慢性胃炎中以浅表性胃炎最常见，约占90%～95%，萎缩性胃炎极少。病因迄今尚未完全明确，可能与下列因素有关。

（1）感染：已证实幽门螺旋杆菌（Helicobater pylori，Hp）的胃内感染是胃炎的主要病因，在活动性、重度胃炎中Hp检出率很高。慢性胃炎的家族聚集倾向也表明了Hp在家族成员间的传播。

（2）胆汁反流：各种原因引起胃肠道动力异常，十二指肠胃反流，反流的胆盐刺激减低了胃黏膜对离子通透的屏障功能，使得胃液中氢离子得以反弥散进入胃黏膜引起炎症。

（3）长期食（服）用刺激性食物和药物：如粗糙、过硬、过冷、过热、辛辣的食品，经常暴饮、暴食、饮浓茶、咖啡，阿斯匹林等非甾体抗炎药及类固醇激素类药物。

（4）精神神经因素：持续精神紧张、压力过大，可使消化道激素分泌异常。

（5）全身慢性疾病影响：如慢性肾炎、尿毒症、重症糖尿病、肝胆系统疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等。

（6）其他因素：如环境、遗传、免疫、营养等因素均与发病有关。

【临床表现】

1. 急性胃炎　发病急骤，轻者仅有食欲不振、腹痛、恶心、呕吐，严重者可出现呕血、黑便、脱水、电解质及酸碱平衡紊乱。有感染者常伴有发热等全身中毒症状。

2. 慢性胃炎　常见症状为反复发作、无规律性的腹痛，疼痛经常出现于进食过程中或餐后，多数位于上腹部、脐周，部分患儿部位不固定，轻者为间歇性隐痛或钝痛，严重者为剧烈绞痛。常伴有食欲不振、恶心、呕吐、腹胀，继而影响营养状况及生长发育。胃黏膜糜烂出血者伴呕血、黑便。

【辅助检查】

1. 胃镜检查　为最有价值、安全、可靠的诊断手段。可直接观察胃黏膜病变及其程度，可见黏膜广泛充血、水肿、糜烂、出血，有时可见黏膜表面的黏液斑或反流的胆汁。Hp感染胃炎时，还可见到胃黏膜微小结节形成（又称胃窦小结节或淋巴细胞样小结节增生）。同时可取病变部位组织进行幽门螺杆菌和病理学检查。

2. 幽门螺杆菌检测

（1）胃黏膜组织切片染色与培养：Hp培养需在微氧环境下用特殊培养基进行，3～5天可出结果，是最准确的诊断方法。

（2）尿素酶试验：尿素酶试剂中含有尿素和酚红，Hp产生的酶可分解其中的尿素产生氨，后者使试剂中的pH值上升，从而使酚红由棕黄色变成红色。将活检胃黏膜放入上述试剂（滤纸片）中，如胃黏膜含有Hp则试剂变为红色，此法快速、简单，特异性和敏感性可达80%以上。

（3）血清学检测抗Hp抗体：但是IgM抗体可在清除了Hp几个月后仍保持阳性，限制了其诊断意义。

（4）核素标记尿素呼吸试验：让患儿口服一定量同位素^{13}C标记的尿素，如果患儿消化道内含有Hp，则Hp产生的尿素酶可将尿素分解产生CO_2由肺呼出。通过测定呼出气体中^{13}C含量即可判断胃内Hp感染程度，其特异性和敏感性均达90%以上。

【病理】

1. 急性胃炎　表现为上皮细胞变性、坏死，固有膜大量中性粒细胞浸润，无或极少有淋巴细胞、浆细胞，腺体细胞呈不同程度变性坏死。

2. 慢性胃炎　浅表性胃炎见上皮细胞变性，小凹上皮细胞增生，固有膜炎症细胞主要为淋巴细胞、浆细胞浸润。萎缩性胃炎主要为固有腺体萎缩，肠腺化生及炎症细胞浸润。

【诊断和鉴别诊断】　根据病史、体检、临床表现、胃镜和病理学检查，基本可以确诊。由于引起儿童腹痛的病因很多，急性发作的腹痛必须注意与外科急腹症、肝、胆、胰、肠等腹内脏器的器质性疾病，以及腹型过敏性紫癜相鉴别。慢性反复发作的腹痛应与肠道寄生虫、肠痉挛等疾病鉴别。

1. 肠蛔虫症　常有不固定腹痛、偏食、异食癖、恶心、呕吐等消化功能紊乱症状，有时出现全身过敏症状。往往有吐、排虫史，粪便查找虫卵，驱虫治疗有效等可协助诊断。随着卫生条件的改

善，肠蛔虫症在我国已经大为减少。

2. 肠痉挛 婴儿多见，可出现反复发作的阵发性腹痛，腹部无异常体征，排气、排便后可缓解。

3. 心理因素所致功能性（再发性）腹痛 是一种常见的儿童期身心疾病。原因不明，与情绪改变、生活事件、家庭成员过度焦虑等有关。表现为弥漫性的、发作性的腹痛，持续数十分钟或数小时而自行缓解，可以伴有恶心、呕吐等症状。临床和辅助检查往往没有阳性发现。

【治疗】

1. 急性胃炎 去除病因，积极治疗原发病，避免服用一切刺激性食物和药物，及时纠正水、电解质紊乱。有上消化道出血者应卧床休息，保持安静，监测生命体征及呕吐与黑粪情况。静滴H_2受体拮抗剂，口服胃黏膜保护剂，可用局部黏膜止血的方法。细菌感染者应用有效抗生素。

2. 慢性胃炎

（1）去除病因，积极治疗原发病。

（2）饮食治疗：养成良好的饮食习惯和生活规律。饮食定时定量，避免服用刺激性食品和对胃黏膜有损害的药物。

（3）药物治疗：①黏膜保护剂：如次碳酸铋、硫糖铝、蒙脱石粉剂等。②H_2受体拮抗剂：常用西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等。③胃肠动力药：腹胀、呕吐或胆汁反流者加用吗叮啉、西沙必利、莫沙必利等。④有幽门螺杆菌感染者应进行规范的抗Hp治疗（见消化性溃疡病治疗）。药物治疗时间视病情而定。

二、消化性溃疡

消化性溃疡（peptic ulcer）是指胃和十二指肠的慢性溃疡，也可发生在与酸性胃液相接触的其他胃肠道部位。各年龄儿童均可发病，以学龄儿童多见。婴幼儿多为急性、继发性溃疡，常有明确的原发疾病，胃溃疡和十二指肠溃疡发病率相近。年长儿多为慢性、原发性溃疡，以十二指肠溃疡多见，男孩多于女孩，可有明显的家族史。

【病因和发病机制】 原发性消化性溃疡的病因与诸多因素有关，确切发病机制至今尚未完全阐明，目前认为溃疡的形成是由于对胃和十二指肠黏膜有损害作用的侵袭因子（酸、胃蛋白酶、胆盐、药物、微生物及其他有害物质）与黏膜自身的防御因素（黏膜屏障、黏液重碳酸盐屏障、黏膜血流量、细胞更新、前列腺素等）之间失去平衡的结果。一般认为，与酸有关因素对十二指肠溃疡的意义较大，而组织防御因素对胃溃疡有更重要的意义。

1. 胃酸和胃蛋白酶的侵袭力 酸和胃蛋白酶是对胃和十二指肠黏膜有侵袭作用的主要因素。十二指肠溃疡患者基础胃酸、壁细胞数量及壁细胞对刺激物质的敏感性均高于正常人，且胃酸分泌的正常反馈抑制机制亦发生缺陷，故酸度增高是形成溃疡的重要原因。新生儿生后1～2天胃酸分泌高，与成人相同，4～5天时下降，以后又逐渐增高，故生后2～3天亦可发生原发性消化性溃疡，因胃酸分泌随年龄而增加，因此年长儿消化性溃疡的发病率较婴幼儿为高。

2. 胃和十二指肠黏膜的防御功能 决定胃黏膜抵抗损伤能力的因素包括黏膜血流、上皮细胞的再生、黏液分泌和黏膜屏障的完整性。在各种攻击因子的作用下，黏膜血循环及上皮细胞的分泌与更新受到影响，屏障功能受损，发生黏膜缺血、坏死、而形成溃疡。

3. 幽门螺杆菌感染 有调查表明80%以上十二指肠溃疡与50%以上的胃溃疡存在Hp感染，Hp被根除后溃疡的复发率即下降，说明Hp在溃疡病发病机制中起重要作用。

4. 遗传因素 消化性溃疡的发生具有遗传因素的证据，部分患儿可以有家族史，胃溃疡（GU）和十二指肠溃疡（DU）同胞患病比一般人群分别高1.8和2.6倍，单卵双胎发生溃疡的一致性也较高，O型血的人十二指肠溃疡发病率较其他血型的人高；2/3的十二指肠溃疡患者家族成员血清胃蛋白酶原升高。但其家族史也可能与Hp感染的家族聚集倾向有关。

5. 其他　精神创伤、中枢神经系统病变、外伤、手术后、饮食习惯不当如暴饮暴食，过冷、油炸食品、气候因素、对胃黏膜有刺激性的药物如非甾体抗炎药、类固醇激素等均可降低胃黏膜的防御能力，引起胃黏膜损伤。

继发性溃疡是由于全身疾病引起的胃、十二指肠黏膜局部损害。见于各种危重疾病所致的应激反应（参见急性胃炎病因）。

【病理】　十二指肠溃疡好发于球部，偶尔位于球后以下的部位称球后溃疡。多为单发，也可多发。胃溃疡多发生在胃窦、胃窦—胃体交界的小弯侧，少数可发生在胃体、幽门管内。溃疡大小不等，深浅不一，胃镜下观察呈圆形、不规则圆形或线形，底部有灰白苔，周围黏膜充血、水肿。十二指肠球部因黏膜充血、水肿，或因多次复发后，纤维组织增生和收缩而导致球部变形，有时出现假憩室。胃和十二指肠同时有溃疡时称复合溃疡。光镜下溃疡的基底由外向内可分4层：①急性炎性渗出物：由白细胞、红细胞和纤维蛋白组成；②嗜酸性坏死层：为无组织结构的坏死物；③肉芽组织：含丰富的血管和结构组织的各种成分；④疤痕组织。

【临床表现】　由于溃疡在各年龄阶段的好发部位、类型和演变过程不同，临床症状和体征也有所不同，年龄愈小，症状愈不典型，不同年龄患者的临床表现有各自的特点。

1. 新生儿期　继发性溃疡多见，常见原发病有：早产、出生窒息等缺血缺氧、败血症、低血糖、呼吸窘迫综合征和中枢神经系统疾病等。常表现急性起病，呕血、黑便。生后2～3天亦可发生原发性溃疡。

2. 婴儿期　继发性溃疡多见，发病急，首发症状可为消化道出血和穿孔。原发性以胃溃疡多见，表现为食欲差、呕吐、进食后啼哭、腹胀、生长发育迟缓，也可表现为呕血、黑便。

3. 幼儿期　胃和十二指肠溃疡发病率相等，常见进食后呕吐，间歇发作脐周及上腹部疼痛，烧灼感少见，夜间及清晨痛醒，可发生呕血、黑便甚至穿孔。

4. 学龄前及学龄期　以原发性十二指溃疡多见，主要表现为反复发作脐周及上腹部胀痛、烧灼感，饥饿时或夜间多发。严重者可出现呕血、便血、贫血。并发穿孔时疼痛剧烈并放射至背部或左右上腹部。也有仅表现为贫血、粪便潜血试验阳性。

【并发症】　主要为出血、穿孔和幽门梗阻，常可伴发缺铁性贫血。消化道出血可以是小儿消化性溃疡的首发症状，重症可出现失血性休克。如溃疡穿孔至腹腔或邻近器官，可出现腹膜炎、胰腺炎等。如炎症和水肿较广泛，可出现急、慢性梗阻。

【辅助检查】

1. 上消化道内镜检查　是诊断溃疡病准确率最高的方法。内镜观察不仅能准确诊断溃疡、观察病灶大小、周围炎症的轻重、溃疡表面有无血管暴露，同时又可采取黏膜活检作病理组织学和细菌学检查，还可以在内镜下控制活动性出血。内镜下溃疡可呈圆形或椭圆形病灶，边界清楚，中央有灰白色苔状物，可分为活动期（A）、愈合期（H）和瘢痕期（S），其中每个病期又可分为1～2个阶段。

2. 胃肠X线钡餐造影　虽然应用较广泛，但此诊断手段不够敏感和特异。

（1）直接征象：发现胃和十二指肠壁龛影可确诊。

（2）间接征象：溃疡对侧切迹，十二指肠球部痉挛、畸形对本病有诊断参考价值。因儿童溃疡浅表，钡餐通过快，检出率较成人为低，且假阳性率较高，气、钡双重对比造影效果较佳。

3. 幽门螺杆菌检测　（见慢性胃炎节）。

【诊断和鉴别诊断】　儿童消化性溃疡的症状和体征不如成人典型，故对出现剑突下有烧灼感或饥饿痛；反复发作、进食后缓解的上腹痛，夜间及清晨症状明显；与饮食有关的呕吐；粪便潜血试验阳性的贫血患儿；反复胃肠不适，且有溃疡病尤其是十二指肠溃疡家族史者；原因不明的呕血、便血者等，均应警惕消化性溃疡病的可能性，及时进行内镜检查，尽早明确诊断。以下症状应与其他疾病鉴别：

1. 腹痛　应与肠痉挛、蛔虫症、腹内脏器感染、结石、腹型过敏性紫癜等疾病鉴别。

2. 呕血　新生儿和小婴儿呕血可见于新生儿自然出血症、食管裂孔疝等；年长儿需与肝硬化致食管静脉曲张破裂及全身出血性疾病鉴别，有时还应与咯血相鉴别。

3. 便血　消化性溃疡出血多为柏油样便，鲜红色便仅见于大量出血者。应与肠套叠、梅克尔憩室、息肉、腹型过敏性紫癜及血液病所致出血鉴别。

【治疗】　目的是缓解和消除症状，促进溃疡愈合，防止复发，并预防并发症。

1. 一般治疗　培养良好的生活习惯，饮食定时定量，避免过度疲劳及精神紧张，消除有害因素如避免食用刺激性、对胃黏膜有损害的食物和药物。如有出血时，应积极监护治疗，以防止失血性休克。应监测生命体征如血压、心率及末梢循环。禁食同时注意补充足够血容量。消化道局部止血（如喷药、胃镜下硬化、电凝治疗）及全身止血。如失血严重时应及时输血。

2. 药物治疗　原则为抑制胃酸分泌和中和胃酸，强化黏膜防御能力，抗幽门螺杆菌治疗。

（1）抑制胃酸治疗：是消除侵袭因素的主要途径。①H_2受体拮抗剂（H_2RI）：可直接抑制组织胺、阻滞乙酰胆碱分泌，达到抑酸和加速溃疡愈合的目的。可用西米替丁，每日10～15mg/kg，分4次于饭前10分钟至30分钟口服，或分1～2次/日静脉滴注；雷尼替丁，每日3～5mg/kg，每12小时一次，或每晚一次口服，或分2～3次/日静脉滴注，疗程均为4～8周。法莫替丁（farmotidine），0.9mg/kg，睡前一次口服，或1次/日（严重者每12小时一次）静脉滴注，疗程2～4周。②质子泵抑制剂（PPI）：作用于胃黏膜壁细胞，降低壁细胞中的H^+-K^+-ATP酶活性，阻抑H^+从细胞浆内转移到胃腔而抑制胃酸分泌。常用奥美拉唑，剂量为每日0.6～0.8mg/kg，清晨顿服。疗程2～4周。③中和胃酸的抗酸剂：起缓解症状和促进溃疡愈合的作用。常用碳酸钙、氢氧化铝、氢氧化镁等。

（2）胃黏膜保护剂：①硫糖铝：在酸性胃液中与蛋白形成大分子复合物，凝聚成糊状物覆盖于溃疡表面起保护作用，还可增强内源性前列腺素合成，促进溃疡愈合。常用剂量为每日10～25mg/kg，分4次口服，疗程4～8周；②枸橼酸铋钾：在酸性环境中沉淀，与溃疡面的蛋白质结合，覆盖其上形成一层凝固的隔离屏障。促进前列腺素分泌，铋剂还具抗幽门螺杆菌的作用。枸橼酸铋钾剂量为每日6～8mg/kg，分3次口服，疗程4～6周。本药有导致神经系统不可逆损害和急性肾功能衰竭等副作用，长期大剂量应用时应谨慎，最好有血铋监测；③麦滋林-S颗粒剂：亦有保护胃黏膜、促进溃疡愈合的作用；④米索前列醇：有前列腺素样作用，其作用机制可能与刺激黏液和碳酸氢盐分泌，或直接保护胃黏膜上皮的完整性有关。但因其副作用临床应用较少，罕见儿科应用。

（3）抗幽门螺杆菌治疗：有Hp感染的消化性溃疡，需用抗菌药物治疗。临床常用的药物有：枸橼酸铋钾；羟氨苄青霉素50mg/（kg·d）；克拉霉素15～20mg/（kg·d）；甲硝唑20～30mg/（kg·d）；呋喃唑酮5～10mg/（kg·d），分3次口服。目前多主张联合用药，以下方案可供参考：即以PPI为中心的"三联"药物方案：PPI＋上述抗生素中的2种，持续1～2周；以铋剂为中心的"三联"、"四联"药物治疗方案：枸橼酸铋钾4～6周＋2种抗生素（羟氨苄青霉素4周、克拉霉素2周、甲硝唑2周、呋喃唑酮2周），或同时＋H_2RI 4～8周。

3. 消化性溃疡一般不需手术治疗。但如有以下情况，应根据个体情况考虑手术治疗：①溃疡合并穿孔；②难以控制的出血，失血量大，48小时内失血量超过血容量的30%；③有幽门完全梗阻，经胃肠减压等保守治疗72小时仍无改善；④慢性难治性疼痛。

第六节　先天性肥厚性幽门狭窄

先天性肥厚性幽门狭窄（congenital hypertrophic pyloric stenosis）是由于幽门环肌增生肥厚，使幽门管腔狭窄而引起的上消化道不完全梗阻性疾病。发病率约为1/1000～1/3000，占消化道畸形的第三位。第一胎多见，男性多见，男女发病率之比约为5∶1，患儿多为足月儿，未成熟儿较少见。

【病因和发病机制】　至今尚未完全清楚，一般认为与下列因素有关。

1. 遗传因素　本病为多基因遗传病，父或母有本病史者，其子代发病率可高达7%左右；母亲有本病史的子代发病机会比父亲有本病史者为高。

2. 胃肠激素及其他生物活性物质紊乱　研究注意到：患儿幽门环肌中的脑啡肽、P物质和血管活性肠肽有不同程度的减少；患儿血清胃泌素升高、前列腺素水平增高；使用外源性前列腺素E维持动脉导管开放时容易发生幽门狭窄；患儿幽门组织一氧化氮合酶减少等。

3. 先天性幽门肌层发育缺陷　在胚胎4～6周幽门发育过程中，肌肉发育过度，致使幽门肌尤其是环肌肥厚而致梗阻。

【病理】　幽门肌全层增生、肥厚，以环肌更为明显。幽门明显增大呈橄榄形，颜色苍白，表面光滑，质地如硬橡皮。肿块随日龄而逐渐增大。肥厚的肌层渐向胃壁移行，胃窦部界限不明显，十二指肠端则界限分明，肥厚组织突然终止于十二指肠始端，因胃强烈蠕动使幽门管部分被推入十二指肠，使十二指肠黏膜反折呈子宫颈样。幽门管腔狭窄造成食物潴留致使胃扩大、胃壁增厚，黏膜充血、水肿，可有炎症和溃疡。

【临床表现】　典型症状和体征为无胆汁的喷射性呕吐，胃蠕动波和右上腹肿块。

1. 呕吐　为本病主要症状，一般在出生后2～4周，少数于生后一周发病，也有迟至生后2～3个月发病。开始为溢乳，逐日加重呈喷射性呕吐，几乎每次奶后均吐，多于喂奶后不到半小时即吐，自口鼻涌出。吐出物为带凝块的奶汁，不含胆汁，少数患儿因呕吐频繁使胃黏膜毛细血管破裂出血，吐出物可含咖啡样物或血。患儿食欲旺盛，呕吐后即饥饿欲食。呕吐严重时，大部分食物被吐出，致使大便次数减少和少尿。

2. 胃蠕动波　常见，但非特有体征。蠕动波从左季肋下向右上腹部移动，到幽门即消失。在喂奶时或呕吐前容易见到，轻拍上腹部常可引出。

3. 右上腹肿块　为本病特有体征，具有诊断意义，临床检出率可达60%～80%。用指端在右季肋下腹直肌外缘处轻轻向深部按扪，可触到橄榄大小、质较硬的肿块，可以移动。

4. 黄疸　约1%～2%患儿伴有黄疸，间接胆红素增高，手术后数日即消失。原因不明，可能与饥饿和肝功能不成熟，葡萄糖醛酸基转移酶活性不足，以及大便排出少，胆红素肝肠循环增加有关。

5. 消瘦、脱水及电解质紊乱　因反复呕吐，营养物质及水摄入不足，并有H^+和Cl^-的大量丢失，患儿体重不增或下降，逐渐出现营养不良、脱水、低氯性碱中毒等，晚期脱水加重，组织缺氧，产生乳酸血症，低钾血症；肾功能损害时，可合并代谢性酸中毒。

【辅助检查】

1. 腹部B型超声检查　为首选的无创检查，可发现幽门肥厚肌层为一环形低回声区，相应的黏膜层为高密度回声，并可测量肥厚肌层的厚度、幽门直径和幽门管长度，如果幽门肌厚度≥4mm、幽门直径≥13mm、幽门管长≥17mm，即可诊断为本病。

2. X线钡餐检查　可用于临床和B超诊断不明确的病例。透视下可见胃扩张，钡剂通过幽门排出时间延长，胃排空时间延长。仔细观察可见幽门管延长，向头侧弯曲，幽门胃窦呈鸟嘴状改变，管腔狭窄如线状，十二指肠球部压迹呈"蕈征"、"双肩征"等为诊断本病特有的X线征象。

【诊断和鉴别诊断】　凡具有典型的呕吐病史者，生后2～4周出现，无胆汁的喷射性呕吐，进行性加重，吐后觅食，应疑及本病。若于右上腹部扪及橄榄状肿块，即可确诊。对疑似病例应与下列情况鉴别。

1. 喂养不当　由于喂奶过多、过急，或人工喂养时奶瓶倾斜将奶瓶内气体吸入胃内，或喂奶后体位放置不当等，均为新生儿呕吐的常见原因。如系喂养不当引起的呕吐，应防止喂奶过多过急，食后抱起婴儿，轻拍后背使积存在胃内的气体排出，呕吐即可停止。

2. 幽门痉挛　与本病临床症状相似，但多在生后即出现间歇性不规则呕吐，非喷射性，量不多，无进行性加重，偶见胃蠕动波，但右上腹摸不到肿块。一般状况较好，无明显脱水、营养不良，B超检查幽门肌层不肥厚，用阿托品、冬眠灵等解痉镇静剂治疗，效果良好。

3. 胃食管反流　呕吐为非喷射性，上腹无蠕动波，无右上腹橄榄样肿块。采用体位疗法和稠厚食物喂养治疗可减轻呕吐。X线钡餐检查、食管24小时pH监测和食管动力功能检查等可协助确诊。

4. 胃扭转　生后数周内出现呕吐，移动体位时呕吐加剧。X线钡餐检查可见：①食管与胃黏膜有交叉现象；②胃大弯位于小弯之上；③幽门窦的位置高于十二指肠球部；④双胃泡、双液平面；⑤食管腹段延长，且开口于胃下方。胃镜检查亦可达到诊断和治疗（胃镜下整复）的目的。

【治疗】　确诊后应及早纠正营养状态，并进行幽门肌切开术，手术方法简便，效果良好。

第七节　肠　套　叠

肠套叠（intussusception）系指部分肠管及其肠系膜套入邻近肠腔所致的一种肠梗阻，是婴幼儿时期常见的急腹症之一，是3个月至6岁期间引起肠梗阻的最常见原因。60%本病患儿的年龄在1岁以内，但新生儿罕见。80%患儿年龄在2岁以内，男孩发病率多于女孩，约为4∶1。健康肥胖儿多见，发病季节与胃肠道病毒感染流行相一致，以春季多见。常伴发于胃肠炎和上呼吸道感染。

【病因和发病机制】　肠套叠分原发和继发两种。95%为原发性，多见于婴幼儿，有人认为婴儿回盲部系膜尚未完全固定、活动度较大是容易发生肠套叠的结构上因素。5%继发性病例多为年长儿，发生肠套叠的肠管多有明显的机械原因，如梅克尔憩室翻入回肠腔内，成为肠套叠的起点。肠息肉、肠肿瘤、肠重复畸形、腹型紫癜致肠壁血肿等均可牵引肠壁而发生肠套叠。

有些促发因素可导致肠蠕动的节律发生紊乱，从而诱发肠套叠，如饮食改变、病毒感染及其腹泻等。有研究表明病毒感染可引起末段回肠集合淋巴结增生，局部肠壁增厚，甚至凸入肠腔，构成套叠起点，加之肠道受病毒感染后蠕动增强而导致肠套叠发生。

【病理】　肠套叠一般是顺行的，多为近端肠管套入远端肠腔内，极少数是逆行的。依据其套入部位不同分为：①回盲型：回盲瓣是肠套叠头部，带领回肠末端进入升结肠，盲肠、阑尾也随着翻入结肠内，此型最常见，约占总数的50%～60%；②回结型：回肠从距回盲瓣几厘米处起，套入回肠最末端，穿过回盲瓣进入结肠，约占30%；③回回结型：回肠先套入远端回肠内，然后整个再套入结肠内，约占10%；④小肠型：小肠套入小肠，少见；⑤结肠型：结肠套入结肠，少见；⑥多发型：回结肠套叠和小肠套叠合并存在。

肠套叠一旦形成，仅有很少部分的小肠套叠可以自行复位（暂时性小肠套叠），而对于套入结肠的或复套的一般不能自行复位，由于鞘层肠管持续痉挛，致使套入部肠管发生循环障碍，初期静脉回流受阻，组织充血水肿，静脉曲张。黏膜细胞分泌大量黏液，进入肠腔内，与血液及粪质混合成果酱样胶冻状排出。肠壁水肿、静脉回流障碍加重，使动脉受累，供血不足，导致肠壁坏死并出现全身中毒症状，严重者可并发肠穿孔和腹膜炎。

【临床表现】

（一）急性肠套叠

1. 腹痛　腹痛为阵发性规律性发作，每次间歇10～20分钟，持续数分钟或更长时间后，腹痛缓解，安静或入睡，后又反复发作，伴随肠蠕动出现，阵发性腹痛系由于肠系膜受牵拉和套叠鞘部强烈收缩所致。

2. 呕吐　为早期症状，初为反射性，含乳块和食物残渣，后可含胆汁，晚期可吐粪便样液体，说明有肠管梗阻。

3. 血便　为重要症状。出现症状的最初几小时大便可正常，以后大便少或无便。约85%病例在发病后6～12小时排出果酱样黏液血便，或作直肠指检时发现血便。

4. 腹部包块　多数病例在右上腹季肋下可触及有轻微触痛的套叠肿块，呈腊肠样，光滑不太软，稍可移动。晚期病例发生肠坏死或腹膜炎时，出现腹胀、腹水、腹肌紧张和压痛，不易扪及肿块，有时腹部扪诊和直肠指检双合检查可触及肿块。

5. 全身情况　患儿在早期一般情况尚好，体温正常，无全身中毒症状。随着病程延长，病情加重，并发肠坏死或腹膜炎时，全身情况恶化，常有严重脱水、高热、嗜睡、昏迷及休克等中毒症状。

（二）慢性肠套叠

年龄愈大，发病过程愈缓慢。主要表现为阵发性腹痛，腹痛时上腹或脐周可触及肿块，不痛时腹部平坦柔软无包块，病程有时长达十余日。由于年长儿肠腔较宽阔可无梗阻现象，肠管亦不易坏死。呕吐少见，便血发生也较晚。

【辅助检查】

1. 腹部B超检查　在套叠部位横断扫描可见“同心圆”或“靶环状”肿块图像，纵断扫描可见“套筒征”。

2. B超监视下水压灌肠　经肛门插入Foley管并将气囊充气20～40ml。将“T”形管一端接Foley管，侧管接血压计监测注水压力，另一端为注水口，注入37～40℃等渗盐水匀速推入肠内，可见靶环状块影退至回盲部，“半岛征”由大到小，最后消失，B超下可见“同心圆”或“套筒征”消失，回盲瓣呈“蟹爪样”运动，小肠进水，呈“蜂窝状”扩张，诊断治疗同时完成。

3. 空气灌肠　由肛门注入气体，在X线透视下可见杯口阴影，能清楚看见套叠头的块影，并可同时进行复位治疗。

4. 钡剂灌肠　可见套叠部位充盈缺损和钡剂前端的杯口影，以及钡剂进入鞘部与套入部之间呈现的线条状或弹簧状阴影。只用于慢性肠套叠疑难病例。

【诊断和鉴别诊断】　凡健康婴幼儿突然发生阵发性腹痛或阵发性规律性哭闹、呕吐、便血和腹部扪及腊肠样肿块时可确诊。肠套叠早期在未排出血便前应做直肠指检。诊断本病时应与下列疾病鉴别。

1. 细菌性痢疾　夏季发病多。大便次数多，含黏液、脓血，里急后重，多伴有高热等感染中毒症状。粪便检查可见成堆脓细胞，细菌培养阳性。但必须注意菌痢偶尔亦可引起肠套叠，两种疾病可同时存在或肠套叠继发于菌痢后。

2. 梅克尔憩室出血　大量血便，常为无痛性，亦可并发肠套叠。

3. 过敏性紫癜　有阵发性腹痛，呕吐、便血，由于肠管有水肿、出血、增厚，有时左右下腹可触及肿块，但绝大多数患儿有出血性皮疹、关节肿痛，部分病例有血尿。该病由于肠功能紊乱和肠壁血肿，亦可并发肠套叠。

【治疗】　急性肠套叠是一种危及生命的急症，其复位是紧急的治疗措施，一旦确诊需立即进行。

1. 非手术疗法

（1）灌肠疗法的适应证：肠套叠在48小时内，全身情况良好，腹部不胀，无明显脱水及电解质紊乱。

（2）禁忌证：①病程已超过48小时，全身情况差，如有脱水、精神萎靡、高热、休克等症状者，对3个月以下婴儿尤应注意；②高度腹胀，腹部腹膜刺激征者且X线腹部平片可见多数液平面；③套叠头部已达脾曲，肿物硬而且张力大者；④多次复发疑有器质性病变者；⑤小肠型肠套叠。

（3）方法：包括①B超监视下水压灌肠；②空气灌肠；③钡剂灌肠复位三种。

（4）灌肠复位成功的表现：①拔出肛管后排出大量带臭味的黏液血便和黄色粪水；②患儿很快入睡，不再哭闹及呕吐；③腹部平软，触不到原有的包块；④灌肠复位后给予0.5～1g活性炭口服，6～8小时后应有炭末排出，表示复位成功。

2. 手术治疗　肠套叠超过48～72小时，或虽时间不长，但病情严重疑有肠坏死或穿孔者，以及小肠型肠套叠均需手术治疗。根据患儿全身情况及套叠肠管的病理变化选择进行肠套叠复位，肠切除吻合术或肠造瘘术等。

5%～8%患儿可有肠套叠复发。灌肠复位比手术复位的复发率高。

第八节　先天性巨结肠

先天性巨结肠（congenital megacolon）又称先天性无神经节细胞症（aganglionosis）或赫什朋病（Hirschsprung disease，HD），是由于直肠或结肠远端的肠管持续痉挛，粪便淤滞在近端结肠，使该肠管肥厚、扩张。本病是婴儿常见的先天性肠道畸形，发病率为1/2000～1/5000，居先天性消化道畸形第2位，仅次于肛门直肠畸形，男女之比3～4∶1，有遗传倾向。

【病因和病理生理】　目前认为该病发生是多基因遗传和环境因素共同作用的结果。其基本病理变化是痉挛段肠管肠壁肌间和黏膜下神经丛内缺乏神经节细胞，无髓鞘的副交感神经纤维数量增加，增粗增大，紧密交织成束；扩张段肠管肌层肥厚，黏膜炎症，可伴有小溃疡，肠壁肌间和黏膜下神经节细胞正常。

在形态学上可分为痉挛段、移行段和扩张段三部分。除形成巨结肠外，其他病理生理变化有排便反射消失等。根据病变肠管痉挛段的长度，本病可分为：①常见型（约占85%）；②短段型（10%左右）；③长段型（4%左右）；④全结肠型（1%左右）；⑤全胃肠型。

【临床表现】

1. 胎便排出延缓、顽固性便秘和腹胀　患儿生后24～48小时内多无胎便或仅有少量胎便排出，可于生后2～3天出现低位肠梗阻症状。以后即有顽固性便秘，3～7天以至于1～2周排便一次。严重者发展成不灌肠不排便。痉挛段愈长，出现便秘时间愈早，愈严重。腹胀逐渐加重，腹壁紧张发亮，有静脉扩张，可见肠型及蠕动波，肠鸣音增强，膈肌上升引起呼吸困难。

2. 呕吐、营养不良和发育迟缓　由于功能性肠梗阻，可出现呕吐，量不多，呕吐物含少量胆汁，严重者可见粪样液，加上长期腹胀，便秘使患儿食欲下降，影响营养物质吸收致发育迟缓、消瘦、贫血或有低蛋白血症伴水肿。

3. 直肠指检　直肠壶腹部空虚，拔指后由于近端肠管内积存多量粪便，可排出恶臭气体及大便。

【并发症】

1. 小肠结肠炎　为本病的常见并发症，可见于任何年龄尤其是新生儿期。由于远端肠梗阻使结肠高度扩张，肠腔内压增高导致肠黏膜缺血，降低了黏膜的屏障作用，使粪便的代谢产物、细菌、毒素进入血循环，患儿出现高热、高度腹胀、呕吐、排出恶臭并带血的稀便。肠黏膜缺血处可产生水肿、溃疡，引起全血便及肠穿孔。重者炎症侵犯肌层，出现浆膜充血、水肿、增厚，导致渗出性腹膜炎。由于吐泻及扩张肠管内大量肠液的积存，迅速出现脱水和酸中毒，死亡率极高。

2. 肠穿孔　多见于新生儿，常见的穿孔部位为乙状结肠和盲肠。

3. 继发感染　如败血症、肺炎等。

【辅助检查】

1. X线检查　一般可确定诊断。①腹部立位平片：多显示低位不完全性肠梗阻，近端结肠扩张，盆腔无气体或少量气体；②钡剂灌肠检查：其诊断率在90%左右，可显示典型的痉挛段，移行段和扩张段，呈“漏斗状”改变，痉挛段及其上方的扩张肠管，排钡功能差，若黏膜皱襞变粗（锯齿状变化），提示伴有小肠结肠炎。

2. 直肠、肛门测压检查　测定直肠、肛门内外括约肌的反射性压力变化，患儿内括约肌反射性松弛过程消失，直肠肛门抑制反射阴性。2周内新生儿可出现假阴性，故不适用。

3. 直肠黏膜活检　HE染色判断神经节细胞的有无，组化方法测定HD患儿肠壁痉挛段肠管乙酰胆碱含量和胆碱酯酶活性，患儿两者均较正常儿高出5～6倍，但对新生儿诊断率较低；还可用免疫组化法检测神经元特异性稀醇化酶等。

4. 直肠肌层活检　从直肠壁取全层肠壁组织活检，计数神经节细胞数量。患儿缺乏神经节细胞，而无髓鞘的神经纤维数量增加，形态增粗增大。

5. 肌电图检查 患儿直肠和乙状结肠远端的肌电图波形低矮，频率低，不规则，峰波消失。

【诊断和鉴别诊断】 凡新生儿生后胎粪排出延迟或不排胎粪，伴有腹胀、呕吐应考虑本病。婴幼儿有长期便秘史和腹胀等体征者即应进行特殊检查。本病应与以下疾病相鉴别。

（一）新生儿期

1. 胎粪塞综合征（胎粪便秘） 由于胎粪浓缩稠厚可出现一过性低位肠梗阻症状，经灌肠排出胎粪后，即可正常排便且不再复发。

2. 先天性肠闭锁 新生儿回肠或结肠闭锁，表现为低位肠梗阻症状，直肠指检仅见少量灰白色胶冻样便，用盐水灌肠亦不能排便。腹部直位平片可见整个下腹部无气，钡剂灌肠X线造影可明确诊断。

3. 新生儿坏死性小肠结肠炎 与先天性巨结肠伴发小肠结肠炎者很难鉴别。本病多为早产儿，围生期多有窒息、缺氧、感染、休克的病史，且有便血。X线平片示肠壁有气囊肿和（或）门静脉积气。

（二）婴儿和儿童期

1. 继发性巨结肠 肛门、直肠末端有器质性病变，如先天性肛门狭窄、术后疤痕狭窄或直肠外肿瘤压迫等使排便不畅，粪便滞留，结肠继发扩张。经肛诊可以确诊。

2. 特发性巨结肠 该症与排便训练不当有关，特点是患儿直、结肠有正常的神经节细胞。表现为无新生儿期便秘史，2～3岁出现症状，慢性便秘常伴肛门污便，便前常有腹痛。肛诊感觉除直肠扩张积便外，一般触不到痉挛段，直肠肛门测压有正常阳性反射。

3. 功能性便秘 是一种原因不明的慢性便秘，分为慢传输型、出口梗阻型及混合型。表现为排便次数少、排便费力、粪质较硬或呈球状、排便不尽感，有时需借助人工方式（手抠）来协助排便。诊断需钡剂灌肠或肠镜检查排除器质性疾病。

【治疗】 应进行根治手术切除无神经节细胞肠段和部分扩张结肠。先天性巨结肠许多并发症发生在出生后2个月内，故要特别重视此期间的治疗。

1. 保守治疗 ①口服缓泻剂、润滑剂，帮助排便；②使用开塞露、扩肛等刺激括约肌，诱发排便；③灌肠：肛管插入深度要超过狭窄段，每日一次注入生理盐水，揉腹后使灌肠水与粪水排出，反复数次，逐渐使积存的粪便排出。

2. 手术治疗 包括结肠造瘘术和根治术。凡合并小肠结肠炎不能控制者、合并有营养不良、高热、贫血、腹胀、不能耐受根治术者、或保守治疗无效、腹胀明显影响呼吸者，均应及时行结肠造瘘术。现多主张早期进行根治手术，一般认为体重在3kg以上，周身情况良好即可行根治术。

第九节 婴幼儿腹泻

婴幼儿腹泻（infantile diarrhea），或称腹泻病，是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合征。是我国婴幼儿最常见的疾病之一。6个月～2岁婴幼儿发病率高，一岁以内患儿约占半数，是造成儿童营养不良、生长发育障碍的主要原因之一。

婴幼儿容易患腹泻病，主要与下列易感因素有关。

1. 消化系统发育尚未成熟，胃酸和消化酶分泌少，酶活力偏低，不能适应食物质和量的较大变化。婴幼儿水代谢旺盛，婴儿每日水的交换量为细胞外液量的1/2，而成人仅为1/7，对缺水的耐受力差，一旦失水容易发生体液紊乱。婴儿时期神经、内分泌、循环、肝、肾功能发育不成熟，容易发生消化道功能紊乱。

2. 生长发育快，所需营养物质相对较多，且婴儿食物以液体为主，进入量较多，胃肠道负担重。

3. 机体防御功能差 ①婴儿胃酸偏低，胃排空较快，对进入胃内的细菌杀灭能力较弱；②血清免疫球蛋白（尤其是IgM、IgA）和胃肠道分泌型IgA（SIgA）均较低。肠黏膜的免疫防御反应及

口服耐受（oral tolerance）机制均不完善。

4. 肠道菌群失调 正常肠道菌群（normal bacteria flora）对入侵的致病微生物有拮抗作用，新生儿出生后尚未建立正常肠道菌群、改变饮食使肠道内环境改变、或滥用广谱抗生素，均可使肠道正常菌群平衡失调，而患肠道感染。同时，维生素K的合成有赖于肠道正常菌群的参与，故肠道菌群失调时除易患腹泻外，还可有呕吐物或大便中带血。

5. 人工喂养 母乳中含有大量体液因子（SIgA、乳铁蛋白）、巨噬细胞和粒细胞、溶菌酶、溶酶体，有很强的抗肠道感染作用。家畜乳中虽有某些上述成分，但在加热过程中被破坏，而且人工喂养的食物和食具易受污染，故人工喂养儿肠道感染发生率明显高于母乳喂养儿。

【病因】

引起儿童腹泻病的病因分为感染性及非感染性原因。

（一）感染因素

肠道内感染：可由病毒、细菌、真菌、寄生虫引起，以前两者多见，尤其是病毒。

1. 病毒感染 寒冷季节的婴幼儿腹泻80%由病毒感染引起。病毒性肠炎主要病原为轮状病毒（rotavirus，RV），属于呼肠病毒科RV属；其次有星状病毒（astrovirus）、杯状病毒（calicivirus）科的诺如病毒（norovirus），曾被称为诺沃克病毒（Norwalk virus）、札如病毒属（sapovirus）；肠道病毒：包括柯萨奇病毒（coxsackis virus）、埃可病毒（echo virus）、肠道腺病毒（enteric adenovirus）等；冠状病毒（coronavirus）科的环曲病毒（torovirus）等。

2. 细菌感染（本节中不包括法定传染病）

（1）致腹泻大肠杆菌：根据引起腹泻的大肠杆菌不同致病性和发病机制，已知菌株可分为5大组。①致病性大肠杆菌（enteropathogenic E.coli，EPEC）：为最早发现的致腹泻大肠杆菌。EPEC侵入肠道后，黏附在肠黏膜上皮细胞，引起肠黏膜微绒毛破坏，皱壁萎缩变平，黏膜充血、水肿而致腹泻，可累及全肠道；②产毒性大肠杆菌（enterotoxigenic E.coli，ETEC）：可黏附在小肠上皮刷状缘，在细胞外繁殖，产生不耐热肠毒素（labile toxin，LT）和耐热肠毒素（stable toxin，ST）而引起腹泻；③侵袭性大肠杆菌：（enteroinvasive E. coli，EIEC）可直接侵入肠黏膜引起炎症反应，也可黏附和侵入结肠黏膜，导致肠上皮细胞炎症和坏死，引起痢疾样腹泻。该菌与志贺菌相似，两者O抗原有交叉反应；④出血性大肠杆菌（enterohemorrhagic E. coli，EGEC）：黏附于结肠产生与志贺杆菌相似的肠毒素（vero毒素），引起肠黏膜坏死和肠液分泌，致出血性肠炎；⑤黏附-集聚性大肠杆菌（enteroadherent-aggregative E. coli，EAEC）：以集聚方式黏附于下段小肠和结肠黏膜致病，不产生肠毒素，亦不引起组织损伤。

（2）空肠弯曲菌（campylobacter jejuni）：与肠炎有关的弯曲菌有空肠型、结肠型和胎儿亚型3种，95%～99%弯曲菌肠炎是由胎儿弯曲菌空肠亚种（简称空肠弯曲菌）所引起。致病菌直接侵入空肠、回肠和结肠黏膜，引起侵袭性腹泻。某些菌株亦能产生肠毒素。

（3）耶尔森菌（Yersinia）：除侵袭小肠、结肠黏膜外，还可产生肠毒素，引起侵袭性和分泌性腹泻。

（4）其他：沙门菌（salmonella）（主要为鼠伤寒和其他非伤寒、副伤寒沙门菌）、嗜水气单胞菌（aeromonas hydrophila）、难辨梭状芽孢杆菌（clostridium difficile）、金黄色葡萄球菌（staphylococcal aureus）、绿脓杆菌（bacillus pyoeyaneus）、变形杆菌（bacillus proteus）等均可引起腹泻。

3. 真菌 致腹泻的真菌有念珠菌、曲菌、毛霉菌，婴儿以白色念珠菌（candida albicans）性肠炎多见。

4. 寄生虫 常见为蓝氏贾第鞭毛虫、阿米巴原虫和隐孢子虫等。

肠道外感染：有时亦可产生腹泻症状，如患中耳炎、上呼吸道感染、肺炎、泌尿系感染、皮肤感染或急性传染病时，可由于发热、感染原释放的毒素、抗生素治疗、直肠局部激惹（如膀胱炎、阑尾周围脓肿等）作用而并发腹泻。有时病原体（主要是病毒）可同时感染肠道。

使用抗生素引起的腹泻：除了一些抗生素可降低碳水化合物的转运和乳糖酶水平之外，肠道外感染时长期、大量地使用广谱抗生素可引起肠道菌群紊乱，肠道正常菌群减少，耐药性金黄色葡萄球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、难辨梭状芽孢杆菌或白色念珠菌等可大量繁殖，引起药物较难控制的肠炎，称之为抗生素相关性腹泻（antibiotic-associated diarrhea，AAD）。

（二）非感染因素

1.饮食因素 ①喂养不当可引起腹泻，多为人工喂养儿，原因为：喂养不定时，饮食量不当，突然改变食物品种，或过早喂给大量淀粉或脂肪类食品；果汁，特别是含高果糖或山梨醇的果汁，可产生高渗性腹泻；肠道刺激物（调料、富含纤维素的食物）也可引起腹泻；②过敏性腹泻，如对牛奶或大豆制品过敏而引起腹泻；③原发性或继发性双糖酶（主要为乳糖酶）缺乏或活性降低，肠道对糖的消化吸收不良而引起腹泻。

2.气候因素 气候突然变化、腹部受凉使肠蠕动增加；天气过热消化液分泌减少或由于口渴饮奶过多等都可能诱发消化功能紊乱致腹泻。

【发病机制】 导致腹泻的机制有：肠腔内存在大量不能吸收的具有渗透活性的物质——“渗透性”腹泻；肠腔内电解质分泌过多——“分泌性”腹泻；炎症所致的液体大量渗出——“渗出性”腹泻；及肠道蠕动功能异常——“肠道功能异常性”腹泻等。但在临床上不少腹泻并非由某种单一机制引起，而是在多种机制共同作用下发生的。

（一）感染性腹泻 病原微生物多随污染的食物或饮水进入消化道，亦可通过污染的日用品、手、玩具或带菌者传播。病原微生物能否引起肠道感染，决定于宿主防御机能的强弱、感染病原微生物的量大小及毒力。

1.病毒性肠炎 各种病毒侵入肠道后，在小肠绒毛顶端的柱状上皮细胞上复制，使细胞发生空泡变性和坏死，其微绒毛肿胀，排列紊乱和变短，受累的肠黏膜上皮细胞脱落，遗留不规则的裸露病变，致使小肠黏膜回吸收水分和电解质的能力受损，肠液在肠腔内大量积聚而引起腹泻。同时，发生病变的肠黏膜细胞分泌双糖酶不足且活性降低，使食物中糖类消化不全而积滞在肠腔内，并被细菌分解成小分子的短链有机酸，使肠液的渗透压增高。微绒毛破坏亦造成载体减少，上皮细胞钠转运功能障碍，水和电解质进一步丧失（图11-1）。新近的研究表明：轮状病毒的非结构蛋白4（NSP4）亦与发病机制关系密切。NSP4是具有多种功能的液体分泌诱导剂，可以通过以下方式发挥作用：作用于固有层细胞，激活 Cl^- 分泌和水的外流；改变上皮细胞的完整性，从而影响细胞膜的通透性；本身可能形成一个通道或是激活一种潜在的 Ca^{2+} 激活通道，导致分泌增加；通过旁分泌效应作用于未感染的细胞，扩大了被感染的黏膜上皮细胞的感染效应；直接作用于肠道神经系统（ENS），产生类似于霍乱毒素引起的腹泻。

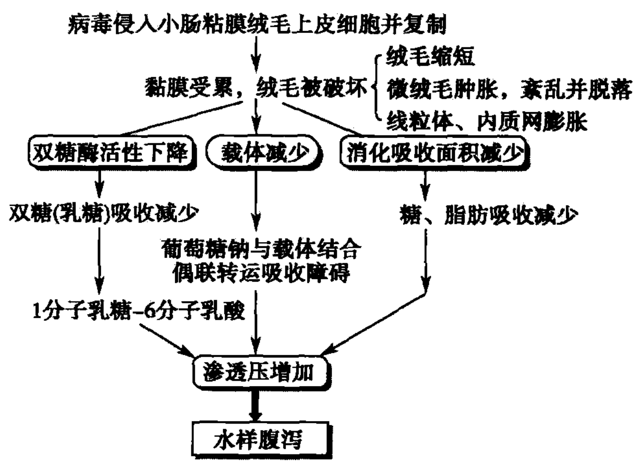


图11-1 病毒性肠炎发病机制

2.细菌性肠炎 肠道感染的病原菌不同，发病机制亦不同。

（1）肠毒素性肠炎：各种产生肠毒素的细菌可引起分泌性腹泻，如霍乱弧菌、产肠毒素性大肠杆菌等，如图11-2所示。病原体侵入肠道后，一般仅在肠腔内繁殖，黏附在肠上皮细胞刷状缘，不侵入肠黏膜。细菌在肠腔释放2种肠毒素，即不耐热肠毒素（LT）和耐热肠毒素（ST），LT与小肠上皮细胞膜上的受体结合后激活腺苷酸环化酶，致使三磷酸腺苷（ATP）转变为环磷酸腺苷（cAMP），cAMP增多后即抑制小肠绒毛上皮细胞吸收 Na^+、Cl^- 和水，并促进肠腺分泌 Cl^-；ST则通过激活

鸟苷酸环化酶，使三磷酸鸟苷（GTP）转变为环磷酸鸟苷（cGMP），cGMP增多后亦使肠上皮细胞减少Na^+和水的吸收、促进Cl^-分泌。两者均使小肠液总量增多，超过结肠的吸收限度而发生腹泻，排出大量水样便，导致患儿脱水和电解质紊乱。

（2）侵袭性肠炎：各种侵袭性细菌感染可引起渗出性腹泻，如志贺菌属、沙门菌属、侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌和金黄色葡萄球菌等均可直接侵袭小肠或结肠肠壁，使黏膜充血、水肿，炎症细胞浸润引起渗出和溃疡等病变。此时可排出含有大量白细胞和红细胞的菌痢样粪便，并出现全身中毒症状。结肠由于炎症病变而不能充分吸收来自小肠的液体，并且某些致病菌还会产生肠毒素，故亦可发生水样腹泻。

（二）非感染性腹泻　主要是由饮食不当引起，如图11-3所示。当进食过量或食物成分不恰当时，消化过程发生障碍，食物不能被充分消化和吸收而积滞在小肠上部，使肠腔内酸度降低，有利于肠道下部的细菌上移和繁殖；食物发酵和腐败，分解产生的短链有机酸使肠腔内渗透压增高，腐败性毒性产物刺激肠壁使肠蠕动增加导致腹泻，进而发生脱水和电解质紊乱。

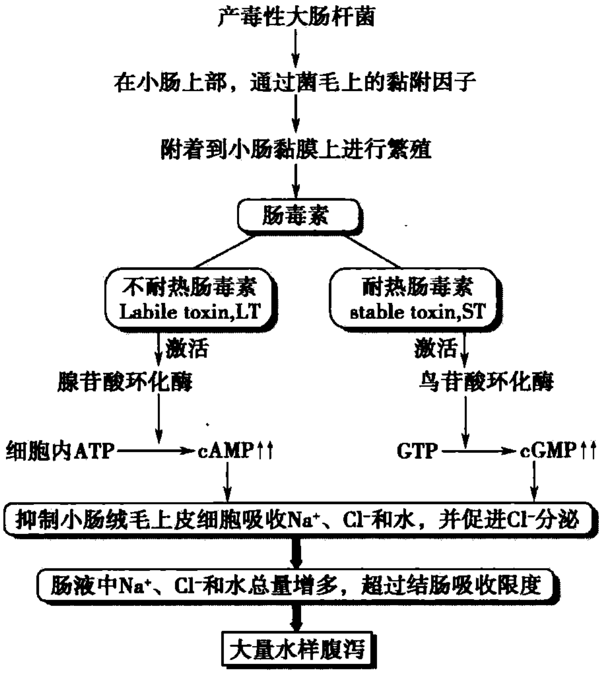


图11-2　肠毒素引起的肠炎发病机制——以产毒性大肠杆菌为例

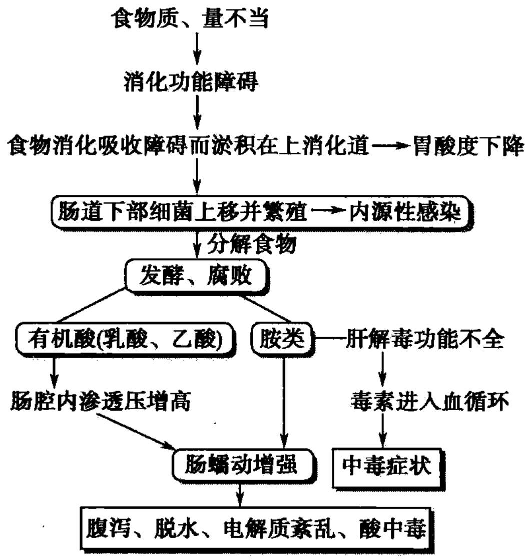


图11-3　饮食不当引起腹泻发生机制

【临床表现】　不同病因引起的腹泻常各具临床特点和不同临床过程。故在临床诊断中常包括病程、严重程度及可能的病原。连续病程在2周以内的腹泻为急性腹泻，病程2周～2个月为迁延性腹泻，慢性腹泻的病程为2个月以上。国外学者亦有将病程持续2周以上的腹泻统称为慢性腹泻，或难治性腹泻。

（一）急性腹泻

1. 腹泻的共同临床表现

（1）轻型：常由饮食因素及肠道外感染引起。起病可急可缓，以胃肠道症状为主，表现为食欲不振，偶有溢乳或呕吐，大便次数增多，但每次大便量不多，稀薄或带水，呈黄色或黄绿色，有酸味，常见白色或黄白色奶瓣和泡沫。无脱水及全身中毒症状，多在数日内痊愈。

（2）重型：多由肠道内感染引起。常急性起病，也可由轻型逐渐加重、转变而来，除有较重的胃肠道症状外，还有较明显的脱水、电解质紊乱和全身感染中毒症状，如发热或体温不升、精神烦躁或萎靡、嗜睡，面色苍白，意识模糊甚至昏迷、休克。

胃肠道症状包括食欲低下，常有呕吐，严重者可吐咖啡色液体；腹泻频繁，大便每日10余次至数10次，多为黄色水样或蛋花样便，含有少量黏液，少数患儿也可有少量血便。

水、电解质及酸碱平衡紊乱：由于吐泻丢失体液和摄入量不足，使体液总量尤其是细胞外液量减少，导致不同程度（轻、中、重）脱水。由于腹泻患儿丧失的水和电解质的比例不尽相同，可造成等渗、低渗或高渗性脱水，以前两者多见。出现眼窝、囟门凹陷，尿少泪少，皮肤黏膜干燥、弹性下降，甚至血容量不足引起的末梢循环的改变，见第五章第三节内容及书后彩图11-4。

重型腹泻病时常出现代谢性酸中毒、低钾血症等离子紊乱，见第五章第三节有关内容。腹泻伴代谢性酸中毒的发生原因有：①腹泻丢失大量碱性物质；②进食少，肠吸收不良，热能不足使机体得不到正常能量供应导致脂肪分解增加，产生大量酮体；③脱水时血容量减少，血液浓缩使血流缓慢，组织缺氧导致无氧酵解增多而使乳酸堆积；④脱水使肾血流量亦不足，其排酸、保钠功能低下使酸性代谢产物滞留体内。在脱水合并代谢性酸中毒时，虽然体内钾含量降低，由于血液浓缩，酸中毒时钾由细胞内向细胞外转移，尿少而致钾排出量减少等原因，体内钾总量虽然减少，但血清钾多数正常。随着脱水、酸中毒被纠正、排尿后钾排出增加、大便继续失钾以及输入葡萄糖合成糖原时需钾离子参与等因素使血钾迅速下降，出现不同程度的缺钾症状，如精神不振、无力、腹胀、心律失常、碱中毒等。

腹泻病时还可合并低钙和低镁血症：腹泻患儿进食少，吸收不良，从大便丢失钙、镁，可使体内钙镁减少，此症在活动性佝偻病和营养不良患儿更多见。但是脱水、酸中毒时由于血液浓缩、离子钙增多等原因，不出现低钙的症状，待脱水、酸中毒纠正后则出现低钙症状（手足搐搦和惊厥）。极少数久泻和营养不良患儿输液后出现震颤、抽搐，用钙治疗无效时应考虑有低镁血症可能。

2. 几种常见类型肠炎的临床特点

（1）轮状病毒肠炎：是秋、冬季婴儿腹泻最常见的病原，故曾被称为秋季腹泻。呈散发或小流行，经粪-口传播，也可通过气溶胶形式经呼吸道感染而致病。潜伏期1～3天，多发生在6～24个月婴幼儿，4岁以上者少见。起病急，常伴发热和上呼吸道感染症状，多数无明显感染中毒症状。病初1～2天常发生呕吐，随后出现腹泻。大便次数及水分多，呈黄色水样或蛋花样便带少量黏液，无腥臭味。常并发脱水、酸中毒及电解质紊乱。轮状病毒感染亦可侵犯多个脏器，可产生神经系统症状，如惊厥等；有的患儿可表现为血清心肌酶谱异常，提示心肌受累。本病为自限性疾病，数日后呕吐渐停，腹泻减轻，不喂乳类的患儿恢复更快，自然病程约3～8天，少数较长。大便显微镜检查偶有少量白细胞，感染后1～3天即有大量病毒自大便中排出，最长可达6天。血清抗体一般在感染后3周上升。病毒较难分离，有条件者可直接用电镜检测病毒，或PCR及核酸探针技术检测病毒抗原。临床常用ELISA法或胶体金方法检测病毒抗原。

（2）诺如病毒性肠炎：全年散发，无明显季节性，暴发易见冬季和冬春季（11月至下年2月）。该病毒是集体机构急性暴发性胃肠炎首要致病原，发生NoVs感染最常见的场所是餐馆，托幼机构和医院，其次还有游船、学校、养老院、军营、家庭等地点，因为常呈暴发性，从而造成突发公共卫生问题。潜伏期1～2天，急性起病。首发症状多为阵发痉挛性腹痛、恶心、呕吐和腹泻，全身症状有畏寒、发热、头痛、乏力和肌痛等。可有呼吸道症状。吐泻频繁者，可脱水及酸中毒、低钾。本病为自限性疾病，症状持续1～3天。粪便及周围血象检查一般无特殊发现。

（3）产毒性细菌引起的肠炎：多发生在夏季。潜伏期1～2天，起病较急。轻症仅大便次数稍增，性状轻微改变。重症腹泻频繁，量多，呈水样或蛋花样混有黏液，镜检无白细胞。伴呕吐，常发生脱水、电解质和酸碱平衡紊乱。自限性疾病，自然病程一般3～7天，亦可较长。

（4）侵袭性细菌（包括侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒杆菌等）引起的肠炎：全年均可发病，多见于夏季。潜伏期长短不等。常引起志贺杆菌性痢疾样病变。根据病原菌侵袭的肠段部位不同，临床特点各异。一般表现为急性起病，高热甚至可以发生热惊厥。腹泻频繁，大便呈黏液状，带脓血，有腥臭味。常伴恶心、呕吐、腹痛和里急后重，可出现严重的中毒症状

如高热、意识改变，甚至感染性休克。大便镜检有大量白细胞及数量不等的红细胞。粪便细菌培养可找到相应的致病菌。其中空肠弯曲菌常侵犯空肠和回肠，有脓血便，腹痛甚剧烈，易误诊为阑尾炎，亦可并发严重的小肠结肠炎、败血症、肺炎、脑膜炎、心内膜炎和心包炎等。另有研究表明格林—巴利综合征与空肠弯曲菌感染有关。耶尔森菌小肠结肠炎，多发生在冬季和早春，可引起淋巴结肿大，亦可产生肠系膜淋巴结炎，症状可与阑尾炎相似，也可引起咽痛和颈淋巴结炎。鼠伤寒沙门菌小肠结肠炎，有胃肠炎型和败血症型，新生儿和 < 1 岁婴儿尤易感染，新生儿多为败血症型，常引起暴发流行。可排深绿色黏液脓便或白色胶冻样便。

（5）出血性大肠杆菌肠炎：大便次数增多，开始为黄色水样便，后转为血水便，有特殊臭味。大便镜检有大量红细胞，常无白细胞。伴腹痛，个别病例可伴发溶血尿毒综合征和血小板减少性紫癜。

（6）抗生素诱发的肠炎：①金黄色葡萄球菌肠炎：多继发于使用大量抗生素后，病程与症状常与菌群失调的程度有关，有时继发于慢性疾病的基础上。表现为发热、呕吐、腹泻、不同程度中毒症状、脱水和电解质紊乱，甚至发生休克。典型大便为暗绿色，量多带黏液，少数为血便。大便镜检有大量脓细胞和成簇的革兰阳性球菌，培养有葡萄球菌生长，凝固酶阳性；②伪膜性小肠结肠炎：由难辨梭状芽胞杆菌引起。除万古霉素和胃肠道外用的氨基糖甙类抗生素外，几乎各种抗生素均可诱发本病。可在用药1周内或迟至停药后4～6周发病。亦见于外科手术后，或患有肠梗阻、肠套叠、巨结肠等病的体弱患者。此菌大量繁殖，产生毒素A（肠毒素）和毒素B（细胞毒素）致病，表现为腹泻，轻症大便每日数次，停用抗生素后很快痊愈。重症频泻，黄绿色水样便，可有假膜排出，为坏死毒素致肠黏膜坏死所形成的伪膜。黏膜下出血可引起大便带血，可出现脱水、电解质紊乱和酸中毒。伴有腹痛、腹胀和全身中毒症状，甚至发生休克。对可疑病例可行结肠镜检查。大便厌氧菌培养、组织培养法检测细胞毒素可协助确诊；③真菌性肠炎：多为白色念珠菌所致，2岁以下婴儿多见。常并发于其他感染，或肠道菌群失调时。病程迁延，常伴鹅口疮。大便次数增多，黄色稀便，泡沫较多带黏液，有时可见豆腐渣样细块（菌落）。大便镜检有真菌孢子和菌丝，如芽胞数量不多，应进一步以沙氏培养基作真菌培养确诊。

（二）迁延性和慢性腹泻　病因复杂，感染、营养物质过敏、酶缺陷、免疫缺陷、药物因素、先天畸形等均可引起。以急性腹泻未彻底治疗或治疗不当、迁延不愈最为常见。人工喂养、营养不良婴幼儿患病率高，其原因为：①重症营养不良时胃黏膜萎缩，胃液酸度降低，使胃杀菌屏障作用明显减弱，有利于胃液和十二指肠液中的细菌和酵母菌大量繁殖；②营养不良时十二指肠、空肠黏膜变薄，肠绒毛萎缩、变性，细胞脱落增加，双糖酶尤其是乳糖酶活性以及刷状缘肽酶活性降低，小肠有效吸收面积减少，引起各种营养物质的消化吸收不良；③重症营养不良患儿腹泻时小肠上段细菌显著增多，十二指肠内厌氧菌和酵母菌过度繁殖，由于大量细菌对胆酸的降解作用，使游离胆酸浓度增高，损害小肠细胞，同时阻碍脂肪微粒形成；④营养不良患儿常有肠动力的改变；⑤长期滥用抗生素引起肠道菌群失调；⑥重症营养不良儿免疫功能缺陷，抗革兰阴性杆菌有效的IgM抗体、起黏膜保护作用的分泌型IgA抗体、吞噬细胞功能和补体水平均降低，因而增加了对病原的易感性，同时降低了对食物蛋白抗原的口服耐受。故营养不良儿患腹泻时易迁延不愈，持续腹泻又加重了营养不良，两者互为因果，最终引起免疫功能低下，继发感染，形成恶性循环，导致多脏器功能异常。

对于迁延性、慢性腹泻的病因诊断，必须详细询问病史，全面体格检查，正确选用有效的辅助检查，如①粪便常规、肠道菌群分析、大便酸度、还原糖和细菌培养；②小肠黏膜活检了解慢性腹泻病理生理变化；③食物过敏方面的检查，如过敏源、皮肤点刺实验等。必要时还可做蛋白质、碳水化合物和脂肪的吸收功能试验、消化道造影或CT等影像学检查、结肠镜等检查综合分析判断。

【诊断和鉴别诊断】　可根据发病季节、病史（包括喂养史和流行病学资料）、临床表现和大便性状可以作出临床诊断。必须判定有无脱水（程度和性质）、电解质紊乱和酸碱失衡。注意寻找病因，从临床诊断和治疗需要考虑，可先根据大便常规有无白细胞将腹泻分为两组：

1. 大便无或偶见少量白细胞者　为侵袭性细菌以外的病因（如病毒、非侵袭性细菌、寄生虫等肠道内、外感染或喂养不当）引起的腹泻，多为水泻，有时伴脱水症状，除感染因素外应注意下列情况。

（1）“生理性腹泻”：多见于6个月以内婴儿，外观虚胖，常有湿疹，生后不久即出现腹泻，除大便次数增多外，无其他症状，食欲好，不影响生长发育。近年来发现此类腹泻可能为乳糖不耐受的一种特殊类型，添加辅食后，大便即逐渐转为正常。

（2）导致小肠消化吸收功能障碍的各种疾病：如乳糖酶缺乏，葡萄糖-半乳糖吸收不良，失氯性腹泻，原发性胆酸吸收不良，食物过敏性腹泻等，可根据各病特点进行粪便酸度、还原糖试验、食物过敏源（特异性免疫球蛋白）等检查方法加以鉴别。

2. 大便有较多的白细胞者　表明结肠和回肠末端有侵袭性炎症病变，常由各种侵袭性细菌感染所致，仅凭临床表现难以区别，必要时应进行大便细菌培养，细菌血清型和毒性检测，尚需与下列疾病鉴别。

（1）细菌性痢疾：常有流行病学病史，起病急，全身症状重。便次多，量少，排脓血便伴里急后重，大便镜检有较多脓细胞、红细胞和吞噬细胞，大便细菌培养有志贺痢疾杆菌生长可确诊。

（2）坏死性肠炎：中毒症状较严重，腹痛、腹胀、频繁呕吐、高热，大便暗红色糊状，渐出现典型的赤豆汤样血便，常伴休克。腹部立、卧位X线摄片呈小肠局限性充气扩张，肠间隙增宽，肠壁积气等。

【治疗】　治疗原则为：调整饮食，预防和纠正脱水，合理用药，加强护理，预防并发症。不同时期的腹泻病治疗重点各有侧重，急性腹泻多注意维持水、电解质平衡及抗感染；迁延及慢性腹泻则应注意肠道菌群失调及饮食疗法。

（一）急性腹泻的治疗

1. 饮食疗法　腹泻时进食和吸收减少，而肠黏膜损伤的恢复，发热时代谢旺盛，侵袭性肠炎丢失蛋白等因素使得营养需要量增加，如限制饮食过严或禁食过久常造成营养不良，并发酸中毒，以致病情迁延不愈影响生长发育。故应强调继续饮食，满足生理需要，补充疾病消耗，以缩短腹泻后的康复时间，应根据疾病的特殊病理生理状况、个体消化吸收功能和平时的饮食习惯进行合理调整。有严重呕吐者可暂时禁食4～6小时（不禁水），待好转后继续喂食，由少到多，由稀到稠。病毒性肠炎多有继发性双糖酶（主要是乳糖酶）缺乏，对疑似病例可暂停乳类喂养，改为豆类、淀粉类代乳品，或发酵奶，或去乳糖配方奶粉以减轻腹泻，缩短病程。腹泻停止后逐渐恢复营养丰富的饮食，并每日加餐一次，共2周。

2. 纠正水、电解质紊乱及酸碱失衡

参照第五章第三节。重度脱水时静脉补液见图11-5。

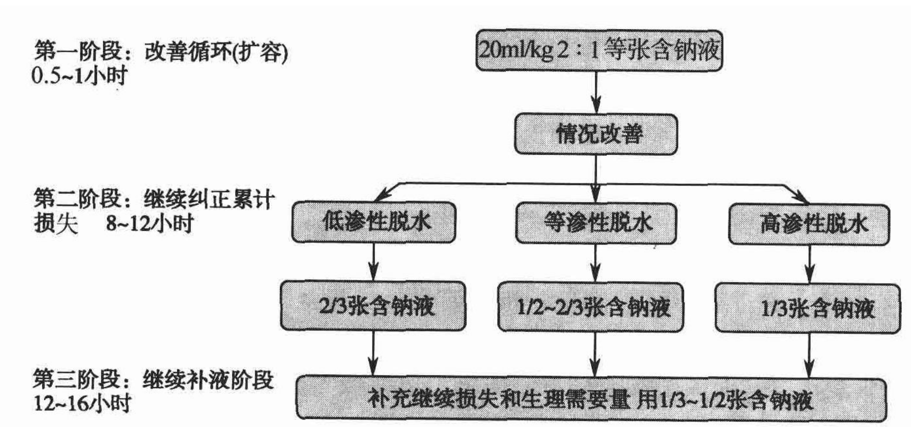


图11-5　重度脱水时静脉补液

3. 补钙、补镁治疗

（1）补钙　补液过程中如出现惊厥、手足搐搦，可用10%葡萄糖酸钙5～10ml，用等量葡萄糖液稀释后静脉滴注。心衰病人在用洋地黄制剂时慎用。

（2）补镁　在补钙后手足搐搦不见好转反而加重时要考虑低镁血症，可测定血镁浓度。同时用25%硫酸镁，每次0.2～0.4 ml/kg，深部肌肉注射，每日2～3次，症状消失后停用。

4. 药物治疗

（1）控制感染：①水样便腹泻患者（约占70%）多为病毒及非侵袭性细菌所致，一般不用抗生素。如伴有明显中毒症状不能用脱水解释者，尤其是对重症患儿、新生儿、小婴儿和衰弱患儿（免疫功能低下）应选用抗生素治疗；②黏液、脓血便患者（约占30%）多为侵袭性细菌感染，应根据临床特点，针对病原经验性选用抗菌药物，再根据大便细菌培养和药敏试验结果进行调整。大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒沙门菌所致感染常选用抗G^-杆菌的以及大环内酯类抗生素。金黄色葡萄球菌肠炎、伪膜性肠炎、真菌性肠炎应立即停用原使用的抗生素，根据症状可选用新青霉素、万古霉素、利福平、甲硝唑或抗真菌药物治疗。

（2）肠道微生态疗法：有助于恢复肠道正常菌群的生态平衡，抑制病原菌定植和侵袭，控制腹泻。常用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌、需氧芽孢杆菌、腊样芽孢杆菌制剂。

（3）肠黏膜保护剂：能吸附病原体和毒素，维持肠细胞的吸收和分泌功能，与肠道黏液糖蛋白相互作用可增强其屏障功能，阻止病原微生物的攻击，如蒙脱石粉。

（4）抗分泌治疗：脑啡肽酶抑制剂消旋卡多曲可以通过加强内源性脑啡肽来抑制肠道水、电解质的分泌，治疗分泌性腹泻。

（5）避免用止泻剂，如洛哌丁醇，因为它抑制胃肠动力的作用，增加细菌繁殖和毒素的吸收，对于感染性腹泻有时是很危险的。

（6）补锌治疗：世界卫生组织/联合国儿童基金会建议，对于急性腹泻患儿，应每日给与元素锌20mg（>6个月），6个月以下婴儿每日10mg，疗程10～14天。

（二）迁延性和慢性腹泻治疗　因迁延性和慢性腹泻常伴有营养不良和其他并发症，病情较为复杂，必须采取综合治疗措施。积极寻找引起病程迁延的原因，针对病因进行治疗，切忌滥用抗生素，避免顽固的肠道菌群失调。预防和治疗脱水，纠正电解质及酸碱平衡紊乱。此类病儿多有营养障碍，继续喂养对促进疾病恢复，如肠黏膜损伤的修复、胰腺功能的恢复、微绒毛上皮细胞双糖酶的产生等是必要的治疗措施。

（1）调整饮食：应继续母乳喂养。人工喂养儿应调整饮食，保证足够热卡。

（2）双糖不耐受患儿由于有不同程度的原发性或继发性双糖酶缺乏，食用含双糖（包括蔗糖、乳糖、麦芽糖）的饮食可使腹泻加重，其中以乳糖不耐受最多见，治疗宜采用去双糖饮食，如采用豆浆或去乳糖配方奶粉。

（3）过敏性腹泻的治疗：如果在应用无双糖饮食后腹泻仍不改善时，应考虑食物过敏（如对牛奶或大豆蛋白过敏）的可能性，应回避过敏食物或水解蛋白配方饮食。

（4）要素饮食：是肠黏膜受损伤患儿最理想的食物，系由氨基酸、葡萄糖、中链甘油三酯、多种维生素和微量元素组合而成。应用时的浓度和量视患儿临床状态而定。

（5）静脉营养：少数患儿不能耐受口服营养物质者，可采用静脉高营养。推荐方案为：脂肪乳剂每日2～3g/kg，复方氨基酸每日2～3g/kg，葡萄糖每日12～15g/kg，电解质及多种微量元素适量，液体每日120～150ml/kg，热卡每日50～90cal/kg。好转后改为口服。

（6）药物治疗：抗生素仅用于分离出特异病原的感染患儿，并根据药物敏感试验选用。补充微量元素和维生素：如锌、铁、烟酸、维生素A、B_{12}、B_1、C和叶酸等，有助于肠黏膜的修复。应用微生态调节剂和肠黏膜保护剂。

（7）中医辨证论治有良好疗效，并可配合中药、推拿、捏脊、针灸和磁疗等。

【预防】

1. 合理喂养，提倡母乳喂养，及时添加辅助食品，每次限一种，逐步增加，适时断奶。人工喂养者应根据具体情况选择合适的代乳品。

2. 对于生理性腹泻的婴儿应避免不适当的药物治疗、同时注意避免由于婴儿便次多而怀疑其消化能力，而不按时添加辅食。

3. 养成良好的卫生习惯，注意乳品的保存和奶具、食具、便器、玩具和设备的定期消毒。

4. 感染性腹泻患儿，尤其是大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌、轮状病毒肠炎的传染性强，集体机构如有流行，应积极治疗患者，做好消毒隔离工作，防止交叉感染。

5. 避免长期滥用广谱抗生素，对于即使没有消化道症状的婴幼儿，在因败血症、肺炎等肠道外感染必须使用抗生素，特别是广谱抗生素时，亦应加用微生态制剂，防止由于难治性肠道菌群失调所致的腹泻。

6. 轮状病毒肠炎流行甚广，接种疫苗为理想的预防方法，口服疫苗国内已有应用，但持久性尚待研究。

第十节　婴儿消化道畸形

先天性消化道畸形的发生率很高，居先天性畸形首位。在新生儿时期多表现为消化道梗阻，以呕吐、腹胀、便秘为其主要症状，其具体表现随梗阻的部位高低而不同。而这些症状又是儿内科疾病所常有现象，容易造成鉴别诊断上的困难与延误。本节介绍几种较为常见的消化道畸形。

一、先天性肠旋转不良

先天性肠旋转不良（congenital malrotation of intestine）是指胚胎期肠管以肠系膜上动脉为轴心的旋转运动不完全或异常，导致肠管位置发生变异及肠系膜附着不全而引起肠梗阻。本病主要见于新生儿期，是新生儿肠梗阻的常见原因之一，也有少数病例发生于婴儿或较大儿童。男女发病率之比为2∶1。

本病的主要病理改变包括：①腹膜束带压迫十二指肠；②肠扭转；③空肠上段膜状束带压迫后扭转。在肠旋转不良的病例中，全部有十二指肠被压迫发生不完全梗阻，约2/3同时发生肠扭转，也有约1/3同时又空肠第一段屈曲和膜状组织牵缠。

【临床表现】

1. 新生儿期肠旋转不良　生后排便多正常，第3～5天突然出现胆汁性呕吐，呕吐物呈碧绿色或黄色，同时排便减少或消失。如有血便排出，说明中肠扭转已达8小时以上。由于梗阻部位高，加之胃及十二指肠内容物被吐出，故很少有腹胀。腹部往往无明显阳性体征，中肠扭转时可有触痛。肛诊有少量便排出，有些患儿可有黄疸。中肠扭转坏死、穿孔后，患儿一般表现为明显脱水、电解质紊乱、发热、发绀、四肢凉、皮肤花纹等中毒性休克表现。检体可见腹胀、腹壁静脉扩张、腹壁皮肤发红，有指压痕，肠鸣音消失等。

2. 婴幼儿及儿童期肠旋转不良　常表现为间歇性腹痛及胆汁性呕吐，腹部常无明显肠梗阻体征。

【辅助检查】　腹部平片显示胃及十二指肠不同程度扩张，表现为“双气泡”或“三气泡”等十二指肠梗阻的影像，其他部位少气体影像。钡剂灌肠可显示盲肠和升结肠位于上腹部或左侧，这对本病的诊断有决定性意义。

【治疗】　如有梗阻症状时需手术治疗。

二、环状胰腺

环状胰腺（annular pancreas）是胰腺组织以环状或钳状包绕在十二指肠第二段致十二指肠梗阻的一种先天畸形。其发病率大约为0.1%，男性较女性发病多。

环状胰腺绝大多数位于十二指肠降段，胆总管胰管开口的壶腹附近，呈薄片带状的正常胰腺组织环绕于十二指肠周围，可分为环状、钳状和分节状等类型。环状胰腺可引起上消化道继发性病变，主要是十二指肠第一段扩张，肠壁增厚，胃和十二指肠液潴留。胰腺组织可压迫胆总管远端造成胆道系统不完全梗阻，致肝外胆管扩张。由于胆汁潴留致胆管内压增高，胆汁可逆流入胰管，导致胰腺炎。

【临床表现】 环状胰腺包绕压迫十二指肠形成完全性或不完全性肠梗阻，压迫程度不同，症状出现早晚不一。患儿母亲常有羊水过多史，约半数患儿出生体重低。主要症状是呕吐，呕吐物含有胆汁，重者吐咖啡样物。一般生后有胎便排出，但胎便排出时间延长，每次量少而且黏稠。体格检查可见上腹胀，有时有胃型及胃蠕动波，频吐后消失。患儿可出现脱水和电解质紊乱、消瘦、吸入性肺炎等。年长儿可有消化性溃疡、胰腺炎、梗阻性黄疸等的相应症状。

【辅助检查】 腹部正立侧卧位摄片，可见典型的“双气泡”或“三气泡”时，提示十二指肠梗阻。胃肠钡餐透视可显示十二指肠球部及胃幽门管扩张，十二指肠降段呈现内陷、线形狭窄或节段性缩窄，钡剂排空延迟。

【治疗】 环状胰腺的唯一治疗方法是手术。

三、胎粪性腹膜炎

胎粪性腹膜炎（meconium peritonitis）是在胎儿期肠道穿孔，胎粪进入腹腔后引起的无菌性化学性腹膜炎。肠穿孔的原因尚不十分清楚，有人认为肠管阻塞（如肠闭锁、肠狭窄）或肌层发育缺陷是穿孔的原因，也有人主张是由于先天性胰腺纤维囊性变所致胎粪性肠梗阻引起。肠管穿孔后胎粪溢入腹腔，引起无菌性炎症反应，大量纤维素渗出，造成腹腔广泛粘连，在穿孔的周围形成钙化块，将穿孔完全阻塞。患儿出生后可无任何症状，但随时有出现粘连性肠梗阻的可能。如肠管穿孔未愈合，肠内容物不断流入腹腔，肠管互相粘连成团，固定于腹后壁，出生后患儿吞气进奶，则出现气腹，相继由于细菌侵入引起化脓性腹膜炎，也可出现限局性液气腹或腹腔脓肿。

【临床表现】 一般分为腹膜炎型和肠梗阻型两种。

1. 腹膜炎型　于生后3～5天发病，患儿多为未成熟儿，一般状态欠佳，主要症状为呕吐、腹胀和便秘。呕吐多发生在第一次喂奶后，呕吐频繁，吐物含胆汁，有时有陈旧性血液，腹胀很明显，呈圆形，多于出生后即出现且逐渐加重，腹壁发亮，色泽青紫，静脉怒张，有明显的水肿。新生儿可无明显的腹膜刺激症状。有时能触及坚硬的钙化块，叩诊呈鼓音，并有移动性浊音，肠鸣音多减弱或消失。患儿生后可有少量或无胎粪排出。

2. 肠梗阻型　在穿孔已经闭合的病例中，腹腔内遗留广泛的肠粘连，出生后可随时出现呕吐、腹胀和便秘等肠梗阻症状。可表现为完全性、不完全性或绞窄性肠梗阻，梗阻可以是高位、低位的，一般以回肠末端梗阻较多见。本型多于新生儿时期发病，亦可见于婴幼儿期，随年龄增长而逐渐减少。因为时间越久，粘连逐渐被吸收，发生梗阻的机会日渐减少。

【辅助检查】 腹部X线摄片或B超见到腹腔钙化斑是本病的特征。液气腹时钙化影常呈团块状，黏附于腹壁某处，钙化影常呈较宽大的环状或散在的小斑块状，少数为细条状或小点状，包裹性液气腹周围镶以较宽的大环状影。肠梗阻型的钙化以局限性团块状为多见，主要分布在右中下腹及下腹部。

【治疗】 腹膜炎型的唯一正确治疗方法是手术。肠梗阻型在不全梗阻时，先采用非手术疗法，包括禁食、胃肠减压、补液、纠正水电解质失衡、松解粘连等。如梗阻症状不见好转反而加重者，应及时手术治疗。

第十一节　婴儿肝炎综合征

婴儿肝炎综合征（infantile hepatitis syndrome）系指一组于婴儿期（包括新生儿期）起病、具有黄疸、肝脏病理体征（肝肿大、质地异常）和肝功能损伤（主要为血清谷丙转氨酶升高）的临床症候群，又称婴儿肝病综合征。病因复杂，主要有宫内和围生期感染、先天性遗传代谢病、肝内胆管发育异常等，由环境、遗传等因素单独或共同造成病变。国外亦有将其称为特发性肝炎。随着诊断水平的不断提高，目前认识的病种也较以前显著增加。这类疾病在明确病因之前统称为婴儿肝炎综合征，一旦病因明确，即按原发病因诊断。

【病因及发病机制】　婴儿肝炎综合征的原因包括：

（一）感染　包括肝脏的原发性感染和全身感染累及肝脏。临床上所谓的TORCH综合征包括了主要的感染病原，即弓形虫（toxoplasma）、风疹病毒（rubella virus）、巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）、单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）、以及嗜肝病毒、EB病毒、柯萨奇病毒B组、埃可病毒、腺病毒等。细菌感染如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门菌、厌氧菌、肺炎球菌、链球菌等，以及一些条件致病菌，往往在全身感染时累及肝脏。近年来梅毒螺旋体以及结核杆菌等引起的肝炎综合征仍不容忽视，人类免疫缺陷病毒（HIV）等新病原体的母婴传播引起肝炎综合征亦应引起注意（参见新生儿感染章节）。

（二）先天性代谢异常　先天代谢异常常可累及肝脏，但只有少数会引起严重的、持续的肝损害。一般来说，有代谢性累积病变都伴有显著的肝肿大，而有肝损伤者往往为中等度肝肿大。按其种类包括：

1. 碳水化合物代谢异常　如遗传性果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原累积症等。其中与肝炎综合征相关的糖原累积症主要有Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型（参见遗传代谢病章节）。

2. 氨基酸及蛋白质代谢异常　酶缺陷使正常代谢途径发生阻滞，其中遗传性酪氨酸血症、高蛋氨酸血症等，可以造成持续性肝脏损伤。

3. 脂质代谢异常　系一组遗传性疾病，由于类脂质代谢过程中某些酶的遗传性缺陷，使得原本能被该酶分解的某些类脂质沉积在单核-巨噬细胞系统及其他组织内，呈现充脂性组织细胞增殖。如戈谢病、尼曼-匹克病、Wolman病等。

4. 胆汁酸及胆红素代谢异常　如进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC），包括PFIC-1型：Byler病、FIC1缺乏、ATP8B1基因缺陷；PFIC-2型：BSEP缺乏、ABCB11基因缺陷；PFIC-3型：ABCB4/MDR3基因缺陷。Citrin缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症（NICCD）、Aagenaes综合征（遗传性胆汁淤积伴淋巴水肿）、新生儿Dubin-Johnson综合征（MRP2缺乏症）、Zellweger综合征（脑-肝-肾综合征）等。

5. α1-抗胰蛋白酶缺乏症　是由于α1-抗胰蛋白酶缺乏，中和白细胞弹性蛋白凝固酶等抗蛋白酶作用减弱，使自体组织遭到破坏而致病。可造成肝细胞损伤、汇管区纤维化伴胆管增生以及胆管发育不良等类型改变。

（三）胆道闭锁、胆管扩张和肝内胆管发育不良

1. 胆道闭锁　是发生于胎儿后期、生后早期及新生儿期的一种进行性病变，由于某种原因导致肝内和肝外胆管的阻塞，使胆汁排泄的通道梗阻，并逐步形成不同程度的胆道闭锁。多数学者认为围生期感染（特别是病毒感染）所致的炎症病变是导致本病的重要因素，因胆道炎症原因造成胆道闭锁的占80%，而因先天性胆管发育不良造成胆道闭锁者仅占10%。

2. 先天性胆管扩张症　又称先天性胆总管囊肿，是一种由于多种因素参与的先天性发育畸形。胚胎时期胰胆分化异常，胆总管和胰管未能正常分离，胰液返流入胆管，胆总管远端狭窄，胆道内压力增高，Oddi括约肌神经肌肉功能失调，是本病的综合致病因素。

3. Caroli病　又称先天性肝内胆管扩张症，为常染色体隐性遗传，以男性多见，一般以复发性胆管炎为主要特点。可伴有先天性肝纤维化，肝外胆管扩张或其他纤维囊性病。

4. Alagille综合征、新生儿硬化性胆管炎、胆管狭窄、胆汁粘稠/黏液栓等。

（四）毒性作用　如药物作用、胃肠外营养相关性胆汁淤积（parenteral nutrition –associated cholestasis，PNAC）、铝等。

（五）其他　包括肝内占位病变及累及肝脏的全身恶性疾病，如郎罕细胞组织细胞增生症、噬血细胞淋巴组织细胞增生症等；以及21-三体综合征等染色体异常疾病。部分病例病因不明。

【病理变化】　病因虽多，但主要病理改变为非特异性的多核巨细胞形成。胆汁淤积、肝间质和门脉区有炎症细胞浸润，程度与病情轻重有关。轻者肝小叶结构正常，重者可紊乱失常，肝细胞点状或片状坏死，库普弗细胞和小胆管增生，病情进展门脉周围可有纤维化。

【临床表现】　主要表现为黄疸。往往因为生理性黄疸持续不退或退而复现前来就诊。病史中母孕期可有感染（主要是孕早期病毒感染），或服用药物，或有早产，胎膜早破，胎儿宫内发育迟缓等病史。患儿生后可有感染如脐炎、臀炎、皮肤脓疱疹、口腔、呼吸道、消化道感染、发热等。亦可出现其他症状如低热、呕吐、腹胀等。尿色呈黄色或深黄色，染尿布，大便由黄转为淡黄，也可能发白。可有家族肝病史或遗传疾病史。体检有肝脾肿大。多数在3～4月内黄疸缓慢消退，可并发干眼病，低钙性抽搐、出血和腹泻。少数重症者病程较长可致肝硬化，肝功能衰竭。可有其他先天性畸形（脐疝、腹股沟疝、先天性心脏病、幽门肥厚性狭窄等），生长发育障碍。以及与本综合征有关的原发疾病的临床表现，如消化及神经系统症状。体检中一些阳性体征对提示病因有帮助，如发现紫癜，肝肿大和脾肿大提示宫内感染、脓毒症和噬血细胞淋巴组织细胞增生症的可能；体表的畸形提示Alagille综合征或21-三体综合征的可能；白内障提示半乳糖血症或甲状腺功能减退的可能；视网膜病变提示TORCH感染、视隔发育不全（SOD）或Alagille综合征的可能；心脏杂音提示Alagille综合征的可能；皮肤血管瘤提示肝血管瘤的可能。

【辅助检查】

1. 全血常规　细菌感染时WBC增高，中性粒细胞增高并核左移，CMV感染时，可有单个核细胞增多、血小板减少、贫血、溶血等改变。

2. 肝功能检测　结合胆红素和未结合胆红素可有不同程度、不同比例的增高；谷丙转氨酶升高；甲胎蛋白持续增高则提示肝细胞有破坏，再生增加；血清γ-谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、5’-核苷酸酶等反映胆管性胆汁淤积的指标增高；反映肝细胞合成功能的指标，如凝血因子和纤维蛋白原、血清白蛋白等可能降低。

3. 病原学检查　病毒感染标记物和相应的病毒学、血清学检查，如肝炎病毒、CMV、EBV、HSV、风疹病毒、HIV等；弓形虫、梅毒螺旋体检查；血培养、中段尿细菌培养等可提示相应的感染原。

4. 疑似遗传代谢、内分泌疾病时，可行血糖测定、尿糖层析、T_3，T_4，TSH、α_1-抗胰蛋白酶、尿有机酸、血、尿液串联质谱氨基酸测定、血气分析，特异性酶学、染色体、基因检查等。

5. 影像学检查　肝、胆、脾B超、肝脏CT或肝胆磁共振胆管成像（MRCP）检查，可显示相应的畸形或占位病变。

6. 肝胆核素扫描　正常^{99m}Tc-EHIDA静脉注射后迅速被肝细胞摄取，3～5分钟肝脏即清晰显影，左右肝管于5～10分钟可显影，15～30分钟胆囊、总胆管及十二指肠开始出现放射性，充盈的胆囊于脂餐后迅速收缩，肝影于12～20分钟逐渐明显消退，在正常情况下，胆囊及肠道显影均不迟于60分钟。先天性胆道闭锁时肠道内始终无放射性出现。

7. 胆汁引流　可做动态持续十二指肠引流查胆汁常规、细菌培养、胆汁中胆红素、胆汁酸检查。

8. 肝活组织病理检查　可经皮肝穿刺或腹腔镜检查获取活体组织标本。

【治疗】　婴儿肝炎综合征在查明原因后，应按原发疾病的治疗原则进行治疗，但大多数病例

在疾病早期病因较难确定，临床上往往以对症治疗为主。主要包括利胆退黄，护肝、改善肝细胞功能和必要的支持疗法。

1. 利胆退黄　可应用苯巴比妥口服具有改善与提高酶活力及促进胆汁排泄作用。也可以用中药利胆治疗（茵陈、山栀、大黄等）。

2. 护肝改善肝细胞功能　ATP、辅酶A有保护肝细胞，促进肝细胞新陈代谢的作用，也可辅以B族维生素及维生素C。促进肝细胞增生的肝细胞生长因子、保肝解毒的肝泰乐、促进肝脏解毒与合成功能的还原型谷胱甘肽、降酶作用显著的联苯双酯、甘草酸二铵及补充微生态制剂等。

3. 其他处理　补充多种维生素（包括脂溶性维生素A、D、E和K）和强化中链脂肪酸的配方奶喂养。低蛋白血症时可用白蛋白制剂；凝血因子缺乏时可用凝血酶原复合物；有丙种球蛋白低下及反复感染时可用静脉丙种球蛋白；有感染时可适当选用抗生素、抗病毒制剂如更昔洛韦、干扰素等。疑诊Citrin缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症时，可以给予去乳糖配方奶。

4. 胆汁分流术及肝移植　如疑为胆道闭锁，则应尽早行剖腹探查或腹腔镜胆道造影，必要时行Kasai手术；肝硬化失代偿，则待条件允许行肝移植术。

（孙　梅）

第十二章　呼吸系统疾病

第一节　小儿呼吸系统解剖生理特点及检查方法

（一）呼吸系统的胚胎发育　呼吸系统的形态学发育从孕第五周开始，共分为五期。①胚胎期（4～6周）：于妊娠26～28天开始；②腺期（7～16周）：由于本期的肺组织切片与腺泡相似，故有此名。到本期末，原始气道开始形成管腔，此期气管与前原肠分离，分离不全则形成气管食管瘘，是重要的先天畸型；③成管期（17～27周）：此期支气管分支继续延长，形成呼吸管道。毛细血管和肺的呼吸部分的生长为本期特点；④成囊期（28～35周）：末端呼吸道在此期加宽并形成柱状结构，是为肺泡小囊；⑤肺泡期（36周～生后3岁）：本期出现有完整的毛细血管结构的肺泡，肺泡表面扩大，这是肺泡能进行气体交换的形态学基础，肺呼吸部的主要发育是在生后。在五期中不同肺结构的发育见图12-1。

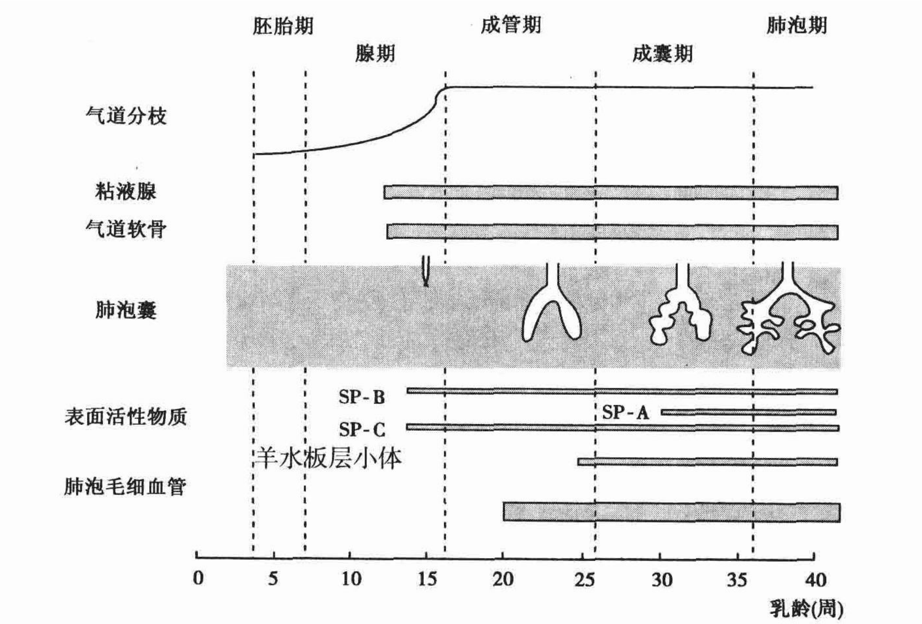


图12-1　五期不同肺结构的发育图

（二）解剖特点　呼吸系统以环状软骨为界分为上、下呼吸道。上呼吸道包括鼻、鼻窦、咽、咽鼓管、会厌及喉；下呼吸道包括气管、支气管、毛细支气管、呼吸性毛细支气管、肺泡管及肺泡。从气管到肺泡逐级分支成23级：0～16级为传导区，包括从气管到毛细支气管各级分支，专司气体传导；17～19级为移行区，由呼吸性毛细支气管构成，有部分呼吸功能；20～23级为呼吸区，由肺泡管及肺泡囊组成，为肺的呼吸部分。呼吸系统下气道解剖分级见图12-2。

1. 上呼吸道　婴幼儿鼻腔较成人短，无鼻毛，后鼻道狭窄，黏膜柔嫩，血管丰富，易于感染；发炎时，后鼻腔易堵塞而致呼吸与吸吮困难。由于年幼儿鼻窦发育较差，上呼吸道感染时很少发生

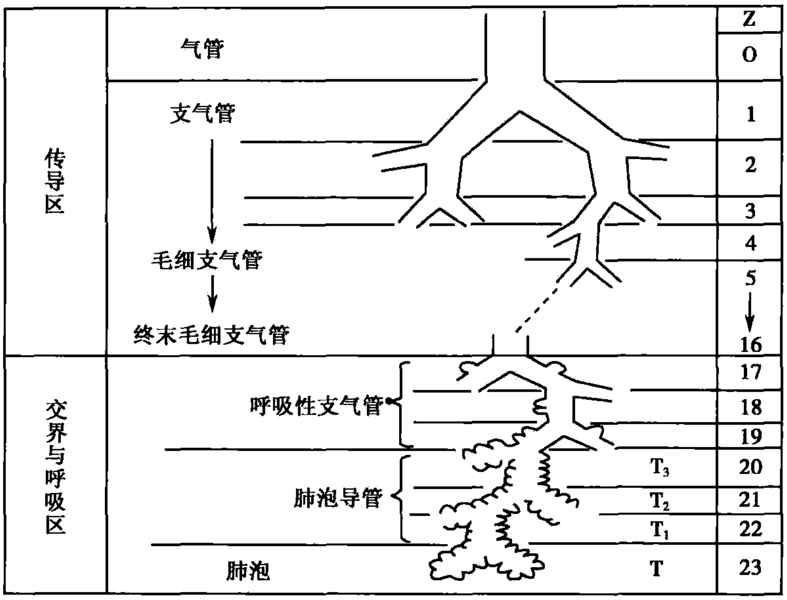


图12-2 呼吸系统下气道解剖分级

鼻窦炎，但上颌窦口相对较大，故急性鼻炎时易致上颌窦炎。咽鼓管较宽、直、短、呈水平位，因而鼻咽炎易波及中耳，引起中耳炎。咽部亦较狭窄，方向垂直。咽扁桃体至1岁末逐渐增大，4～10岁达发育高峰，14～15岁时逐渐退化，故扁桃体炎婴儿少见。喉部呈漏斗状，喉腔较窄，声门裂相对狭窄，软骨柔软，黏膜娇嫩且富含血管及淋巴组织，轻微炎症即可引起喉头狭窄。

2. 下呼吸道 婴幼儿的气管、支气管较成人狭窄；软骨柔软，缺乏弹力组织，支撑作用薄弱；小儿的气道壁占小气道面积的30%，而成人仅为15%，胎儿后期气道已有平滑肌分布；黏膜柔嫩，血管丰富；含有丰富的黏液腺；左支气管细长，由气管侧方伸出，而右支气管短粗，似气管直接延伸，异物较易坠入右支气管。婴儿支气管壁缺乏弹力组织，软骨柔弱，细支气管无软骨，呼气时受压，可导致气体滞留，影响气体交换。

肺泡直径在早产儿仅75μm， 新生儿、成人分别为100μm和250～350μm。足月新生儿肺泡数仅为成人的8%。新生儿肺泡数约2500万，而成人肺泡数约3亿（2亿～6亿）。肺泡面积初生时为2.8m^2，8岁时32m^2，至成人达75m^2。因此，儿童较成人气体交换单位少，且肺泡小。成人肺泡间存在Kohn孔，儿童2岁以后才出现，故新生儿及婴儿无侧支通气。

3. 胸廓 婴幼儿胸廓短、呈桶状；肋骨水平位，肋间肌欠发达，不能在吸气时增加胸廓扩展。因胸部呼吸肌不发达，主要靠膈呼吸，而膈呈横位，且位置较高，见图12-3。加以胸腔较小而肺相对较大，呼吸时胸廓活动范围小，肺不能充分扩张、影响通气和换气。由于婴儿胸壁柔软，很难抵抗胸腔内负压增加所造成的胸廓塌陷，因而肺的扩张受限制。膈肌和肋间肌中耐疲劳的肌纤维数量少，新生儿只有25%，3个月时亦只有40%，容易引起呼吸衰竭。

（三）生理特点

1. 呼吸频率、节律与呼吸类型 呼吸频率快，不同年龄小儿呼吸频率见表12-1。小儿呼吸中枢调节能力差，易出现呼吸节律不齐，甚至呼吸暂停，尤以早产儿、新生儿明显。婴幼儿为腹式呼吸，呼吸肌易疲劳；学龄儿童则为胸腹式呼吸（混合式呼吸）。

2. 肺活量 小，约50～70ml/kg。按体表面积计算成人大于小儿3倍。

3. 潮气量 年龄越小潮气量越小。不仅潮气量绝对值小，按体表面积计算每平方米潮气量亦小于成人，死腔/潮气量比值大于成人。

4. 每分钟通气量 正常婴幼儿由于呼吸频率较快，每分钟通气量若按体表面积计算与成人相近。

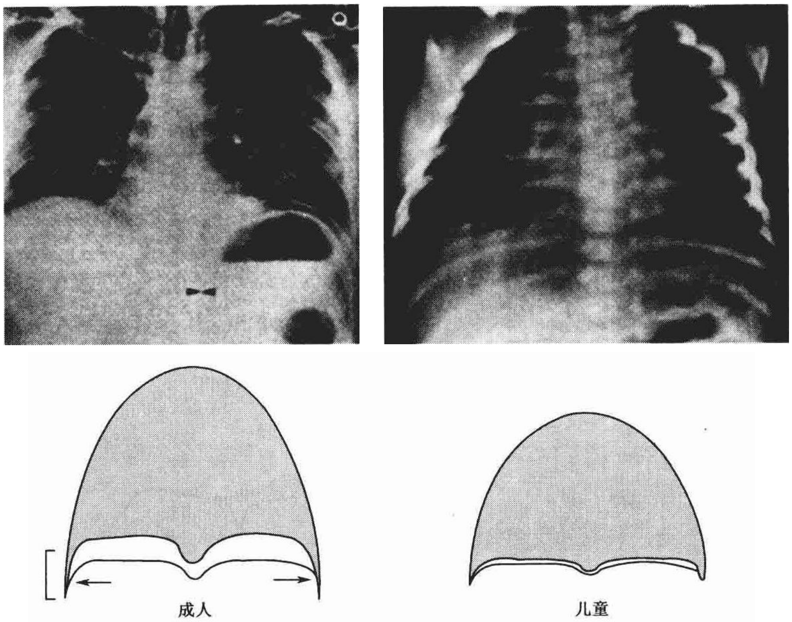


图12-3　成人与儿童膈肌、肋骨的比较

表12-1　不同年龄小儿呼吸频率

年龄	每分呼吸平均次数	年龄	每分呼吸平均次数
新生儿	40～44	4～7岁	22
1个月～1岁	30	8～14岁	20
1～3岁	24		

5. 气体弥散量　小儿肺脏小，肺泡毛细血管总面积与总容量均较成人小，故气体弥散量亦小。但以单位肺容积计算则与成人相近。

6. 气道阻力　气道阻力与管道半径4次方成反比，由于管径细小，小儿气道阻力大于成人，婴儿更甚，在呼吸道梗阻时尤为明显，见书后彩图12-4。气管管径随发育而增大，阻力随年龄增大递减。

（四）呼吸道免疫特点　小儿呼吸道的非特异性和特异性免疫功能均较差。新生儿、婴幼儿咳嗽反射弱，纤毛运动功能差，肺泡巨噬细胞功能欠佳。婴幼儿的SIgA、IgA、IgG和IgG亚类含量均低，乳铁蛋白、溶菌酶、干扰素、补体等的数量和活性不足，故易患呼吸道感染。

上述特点使小儿容易发生呼吸道感染、气道狭窄、肺气肿、肺不张。由于各项呼吸功能储备能力均较低，缺氧时其代偿呼吸量最多不超过正常的2.5倍，较易发生呼吸衰竭。

（五）检查方法

1. 呼吸系统体格检查时的重要体征

（1）呼吸频率：呼吸增快为婴儿呼吸困难的第一征象。年龄越小越明显。在呼吸系统疾病过程中出现慢或不规则的呼吸是危险的征象，需特别引起重视。

WHO儿童急性呼吸道感染防治规划特别强调呼吸增快是肺炎的主要表现。呼吸急促指：幼婴＜2月龄，呼吸≥60次/分钟；2～12月以下龄，呼吸≥50次/分；1～5岁以下，呼吸≥40次/分。

（2）呼吸音：儿童特别是小婴儿胸壁薄，容易听到呼吸音。要特别注意其强度，可以此估计进气量的多少，在严重气道梗阻时，几乎听不到呼吸音，称为闭锁肺（silent lung），是病情危重的征象。

（3）发绀：是血氧下降的重要表现，由于毛细血管床还原血红蛋白增加所致。毛细血管内还原血红蛋白量达40～60g/L可出现发绀。末梢性发绀指血流较慢，动、静脉氧差较大部位（如肢端）的发绀；中心性发绀指血流较快，动、静脉氧差较小部位（如舌、黏膜）的发绀。后者更有意义。由于发绀与还原血红蛋白量有关，所以严重贫血时虽血氧饱和度明显下降但不一定出现发绀。

（4）吸气时胸廓凹陷：婴幼儿上呼吸道梗阻或肺实变时，由于胸廓软弱，用力吸气时胸腔内负压增加，可引起胸骨上、下及肋间凹陷，即所谓“三凹征”，其结果吸气时胸廓不但不能扩张，反而下陷，成为矛盾呼吸，在增加呼吸肌能量消耗的同时，并未能增加通气量。

（5）吸气喘鸣：常伴吸气延长（I∶E＝3∶1或4∶1）是上呼吸道梗阻表现。

（6）呼气呻吟：是小婴儿下呼吸道梗阻和肺扩张不良的表现，常见于早产儿呼吸窘迫综合征。其作用是在声门半关闭情况下，声门远端呼气时压力增加，有利于已萎陷的肺泡扩张。

（7）杵状指：指（趾）骨末端背侧软组织增生，使甲床抬高所致，见图12-5。常见于支气管扩张、亦可见于迁延性肺炎，慢性哮喘等慢性肺疾患；肺外因素有青紫型先天性心脏病等。在除外肺外原因后，杵状指可反映肺病变的进展情况。

2. 血气分析　可了解氧饱和度和血液酸碱平衡状态，为诊断治疗提供依据。小儿动脉血气体分析正常值见表12-2。

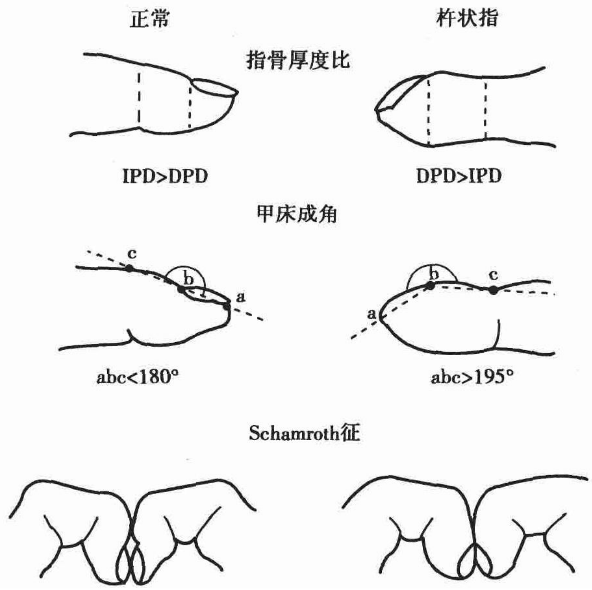


图12-5　指（趾）骨末端背侧软组织增生
使甲床抬高导致DPD > IPD，abc > 195°及Schamroth征阳性。IPD（interphalangeal diameter）指节间厚度。DPD（distal phalangeal diameter）末端指厚度。甲床成角指（从侧面观察）连接指尖、甲床根部及末节指骨底连线所构成的角度，正常小于180°。Schamroth征阳性是指正常两指背侧并拢时在甲床末端构成的“宝石样”窗消失

表12-2　小儿动脉血气体分析正常值

项　目	新生儿	~2岁	>2岁
氢离子浓度 (mmol/L)	35~50	35~50	35~50
PaO_2(kPa)	8~12	10.6~13.3	10.6~13.3
$PaCO_2$(kPa)	4~4.67	4~4.67	4.67~6.0
HCO_3^- (mmol/L)	20~22	20~22	22~24
BE(mmol/L)	－6~+2	－6~+2	－4~+2
SaO_2	0.90~0.965	0.95~0.97	0.955~0.977

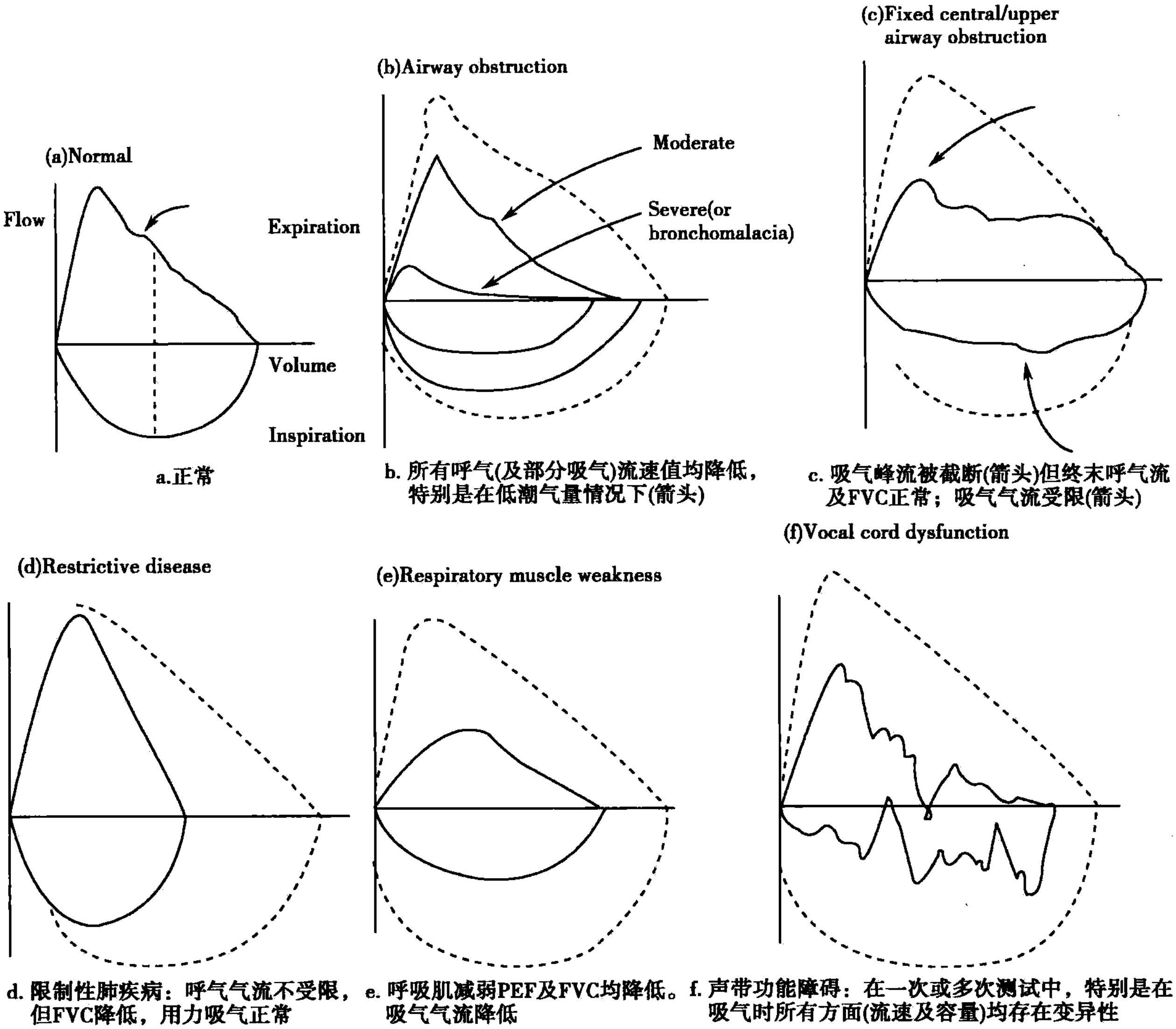
3. 换气功能　反映气体在肺泡和血液间的交换，临床实用的指标有肺内分流量、肺泡动脉氧分压差、生理死腔。这些检查方法不需患儿合作，在婴幼儿亦可应用。

4. 肺容量测定　包括潮气量、肺活量、功能残气量、残气容积、肺总量，6岁以上小儿渐能合作，才可做上述较全面的肺功能检查。

最大呼气流速-容积曲线：检查方法与深吸气后做用力肺活量相同，但曲线描记出以流速为纵坐标，肺容量为横坐标的图形。可显示某一点的用力呼气流速。通常以$FEF_{50\%}$和$FEF_{75\%}$表示50%和25%肺活量时的流速，它们较$FEV_{1.0}$更敏感地反映了小气道的病变。在阻塞性肺疾患早期，$FEF_{50\%}$和$FEF_{75\%}$即下降，见彩图12-6，图12-7。

5. 肺脏影像学　胸部X线片是最常用的检查方法。近20年，肺脏影像学发展迅速。CT、磁共振成像、核医学革新了肺脏影像学，数字化胸部X线照射术已迅速取代了传统方法，可迅速获得、传送并阅读胸部放射片。

（1）磁共振成像术（MRI）：MRI特别适合于肺门及纵隔肿块或转移淋巴结的检查，在显示肿块与肺门、纵隔血管关系方面优于CT。利用三维成像技术可发现亚段肺叶中血管内的血栓。气管



a.正常

b. 所有呼气(及部分吸气)流速值均降低，特别是在低潮气量情况下(箭头)

c. 吸气峰流被截断(箭头)但终末呼气流及FVC正常；吸气气流受限(箭头)

d. 限制性肺疾病：呼气气流不受限，但FVC降低，用力吸气正常

e. 呼吸肌减弱PEF及FVC均降低。吸气气流降低

f. 声带功能障碍：在一次或多次测试中，特别是在吸气时所有方面(流速及容量)均存在变异性

图 12-7　几种常见肺疾病的流速-容量曲线（图a，b，c，d，e，f.）

及血管的同时三维成像能非常清楚的显示小儿异常血管环对气道的压迫。

（2）HRCT（高分辨率CT）：对许多肺脏疾病有无法估量的价值，尤其对慢性肺间质病变的描述。HRCT是应用一种薄层技术（层厚1～2mm），详细评价肺实质病变，它能描述小至200～300μm的肺脏解剖细节，识别直径1～2mm的气道和直径0.1～0.2mm的血管。

6. 纤维支气管镜　适用于咯血或痰中带血、慢性咳嗽、喘鸣、肺不张、肺炎、肺门增大及阴影的诊断与鉴别诊断。可钳取异物、清除分泌物，作肺活检及灌洗等。仿真（虚拟）支气管镜检查又称计算机断层支气管造影术可以产生非常好的气管支气管树内影像（可达4～5级支气管水平），三维重建可清楚地显示气管及支气管的内外结构。

7. 胸腔镜的应用　胸腔镜是利用带有光源的金属细管，经胸壁切口进入胸腔，用以观察胸膜及肺部病变。并治疗某些胸膜腔疾病。

第二节　急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染（acute upper respiratory infection，AURI）简称上感，俗称“感冒”，是小儿最常见的疾病。它主要侵犯鼻、鼻咽和咽部，导致急性鼻咽炎、急性咽炎、急性扁桃体炎等，常统

称上呼吸道感染。

【病因】 各种病毒和细菌均可引起，但以病毒多见，约占90%以上，主要有鼻病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、冠状病毒、单纯疱疹病毒、EB病毒等。病毒感染后可继发细菌感染，最常见的是溶血性链球菌；其次为肺炎球菌、流感嗜血杆菌等，肺炎支原体亦可引起。

【临床表现】 本病症状轻重不一，与年龄、病原和机体抵抗力不同有关，年长儿症状较轻，而婴幼儿较重。

（一）一般类型上感 婴幼儿局部症状不显著而全身症状重，多骤然起病，高热、咳嗽、食欲差，可伴呕吐、腹泻、烦躁，甚至热性惊厥。年长儿症状较轻，常于受凉后1～3天出现鼻塞、喷嚏、流涕、干咳、咽痒、发热等；有些患儿在发病早期可有阵发性脐周疼痛，与发热所致阵发性肠痉挛或肠系膜淋巴结炎有关。

体检可见咽部充血，扁桃体肿大，颌下淋巴结肿大触痛等。肺部呼吸音正常。肠道病毒感染可有不同形态的皮疹。病程约3～5天，若体温持续不退或病情加重，应考虑感染可能侵袭其他部位。

（二）流行性感冒 系流感病毒、副流感病毒所致，有明显流行病学史。全身症状重，如发热、头痛、咽痛、肌肉酸痛等。上呼吸道卡他症状可不明显。

（三）两种特殊类型上感

1. 疱疹性咽峡炎（herpangina） 主要由柯萨奇A组病毒所致，好发于夏秋季。起病急，表现高热、咽痛，流涎、厌食、呕吐等。咽部充血，咽腭弓、悬雍垂，软腭处有直径2～4mm的疱疹，周围有红晕，破溃后形成小溃疡。病程1周左右。

2. 咽-结合膜热（pharyngo-conjunctival fever） 由腺病毒3、7型所致，常发生于春夏季，可在儿童集体机构中流行。以发热、咽炎、结合膜炎为特征。多呈高热、咽痛、眼部刺痛、咽部充血、一侧或两侧滤泡性眼结合膜炎，颈部、耳后淋巴结肿大，有时伴胃肠道症状。病程1～2周。

【并发症】 婴幼儿多见。可波及邻近器官或向下蔓延，引起中耳炎、鼻窦炎、咽后壁脓肿、颈淋巴结炎、喉炎、气管炎、支气管肺炎等。年长儿若因链球菌感染可引起急性肾炎、风湿热等。

【辅助检查】 病毒感染者白细胞计数正常或偏低；鼻咽分泌物病毒分离、抗原及血清学检测可明确病原。细菌感染者血白细胞及中性粒细胞可增高，咽培养可有病原菌生长。链球菌引起者血中ASO滴度增高。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现不难诊断，但需与以下疾病鉴别。

（一）急性传染病早期 上感常为各种传染病的前驱症状，如麻疹、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、猩红热、脊髓灰质炎等，应结合流行病学史、临床表现及实验室资料综合分析，并观察病情演变加以鉴别。

（二）急性阑尾炎 上感伴腹痛者应与本病鉴别。急性阑尾炎腹痛常先于发热，以右下腹为主，呈持续性，有腹肌紧张和固定压痛点，血白细胞及中性粒细胞增高。

【治疗】

（一）一般治疗 休息、多饮水，注意呼吸道隔离，预防并发症。

（二）病因治疗 常用抗病毒药物为三氮唑核苷，疗程3～5日。流行性感冒可在病初应用磷酸奥司他韦口服，疗程五天。若病情重、有继发细菌感染，或有并发症可加用抗菌药物，常用青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类，疗程3～5日。如证实为溶血性链球菌感染，或既往有风湿热、肾炎病史者，青霉素应用至10～14日。局部可用1%病毒唑滴鼻液，每日4次。病毒性结合膜炎可用0.1%阿昔洛韦滴眼，1～2小时1次。

（三）对症治疗 高热可服解热镇痛剂，亦可用冷敷、温湿敷或醇浴降温。热性惊厥可予镇静、止惊等处理。咽痛可含服咽喉片。

【预防】 加强体格锻炼、增强抵抗力；提倡母乳喂养，防治佝偻病及营养不良；避免去人多

拥挤的公共场所。丙种球蛋白效果不肯定。

第三节　急性感染性喉炎

儿童声门上、下、声门及气管感染较常见，统称哮吼综合征（croup syndrome）。急性感染性喉炎（acute infectious laryngitis）为喉部黏膜急性弥漫性炎症。以犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难为临床特征。可发生于任何季节，冬春为多。常见于婴幼儿，新生儿极少发病。

【病因及发病机制】　系病毒或细菌感染引起。常见病毒为副流感病毒1型、其他有副流感病毒2及3型、流感病毒A及B型、腺病毒、呼吸道合胞病毒。亦可并发于麻疹、百日咳、流感和白喉等急性传染病。

婴儿喉在颈部位置相对较高，且舌的基底部距喉很近。小儿喉腔狭窄如新生儿气道最狭窄部位的直径仅为5～6mm；软骨柔软，对气道的支撑能力差，容易使气道在吸气时塌陷。吸气时，气流进入系由胸腔及气道内压低于胸外大气压所驱动。此压力与气道直径的4或5次方成反比。直径减少50%，压力增加32倍。因此，上气道梗阻病人可产生很大的胸腔内负压。为克服这种负压，辅助呼吸肌均参与运动。强大的胸腔负压可致胸壁凹陷。腹腔与胸腔主动脉压力差的增加可致奇脉。强大的胸腔负压也使梗阻以下气管内负压增大，明显低于大气压，从而使梗阻下段的胸腔外气道动力性塌陷，进一步加重气道梗阻造成恶性循环，见图12-8。通过上气道的气流呈涡流状，可在通过声带结构时发生颤动引起喉鸣。

起初喉鸣为低调，粗糙，吸气性，随梗阻加重变为柔和、高调、并扩展至呼气相。严重梗阻时可闻呼气喘鸣，最终可发生气流突然终止。

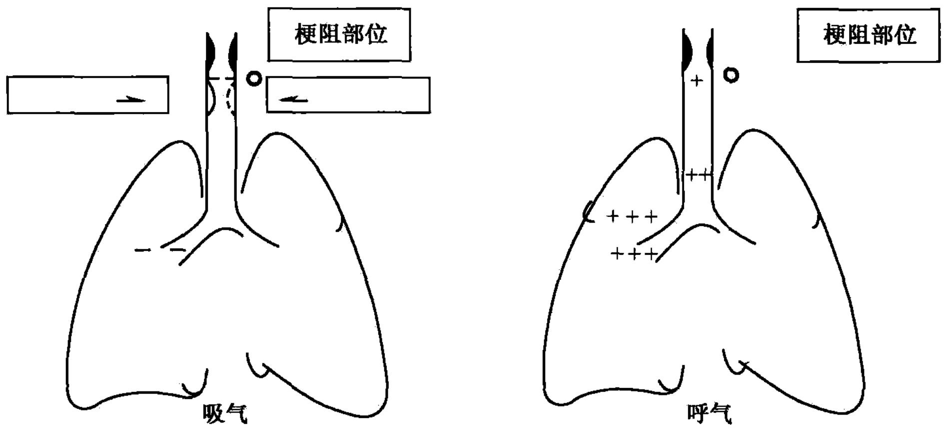


图12-8　喉炎患者吸气道梗阻加重

患者为克服上气道梗阻，辅助呼吸肌均参与运动可产生很大的胸腔内负压。强大的胸腔负压可致胸壁凹陷及梗阻以下气管内负压增大，明显低于大气压，从而使梗阻下段的胸腔外气道动力性塌陷，进一步加重气道梗阻造成恶性循环，在患儿哭闹时更为加重。上图显示喉炎患者在吸气时胸腔外气道内负压使梗阻段下方出现塌陷，进一步加重气道梗阻。－：负压（小于大气压）；＋正压（大于大气压）；O：大气压

【临床表现】　起病急、症状重。可有发热、犬吠样咳嗽、声嘶、吸气性喉鸣和三凹征，哭闹及烦躁常使喉鸣及气道梗阻加重。症状高峰多在起病后3～4天，约经1周缓解。一般白天症状轻，夜间症状加重。严重梗阻可出现发绀、烦躁不安、面色苍白、心率加快、胸骨上及锁骨上凹陷及奇脉。喉梗阻若不及时抢救，可因吸气困难而窒息死亡。咽部充血，间接喉镜检查可见声带有轻度至明显的充血、水肿。按吸气性呼吸困难的轻重。喉梗阻分为四度，见表12-3。

【诊断和鉴别诊断】　根据急性发病、犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难等临床表现不难诊断，但应与白喉、喉痉挛、急性喉气管支气管炎、支气管异物、支气管内膜结核及肺炎鉴别。

表12-3 喉梗阻分度

Ⅰ	活动后出现吸气性喉鸣和呼吸困难，肺呼吸音清晰，心率无改变
Ⅱ	安静时亦出现喉鸣和吸气性呼吸困难，肺部听诊可闻喉传导音或管状呼吸音，心率增快
Ⅲ	除上述喉梗阻症状外，有烦躁不安，口唇及指趾发绀，双眼圆睁，惊恐万状，多汗，肺部呼吸音明显降低，心音低钝，心率快
Ⅳ	渐显衰竭、呈昏睡状，由于无力呼吸，三凹征反而不明显，面色苍白发灰，肺部听诊呼吸音几乎消失，仅有气管传导音，心音钝弱，心律不齐

【治疗】

（一）一般治疗 保持呼吸道通畅、防止缺氧加重、吸氧。

（二）控制感染 由于起病急、病情进展快、难以判断系病毒抑或细菌感染，一般给予全身抗生素治疗。有气急、呼吸困难时，应静脉输入足量广谱抗生素，常用者为青霉素类、大环内酯类、头孢菌素类等。

（三）肾上腺皮质激素 有抗炎、抗毒和抑制变态反应等作用，能及时减轻喉头水肿，缓解喉梗阻，应与抗生素合用。常用泼尼松每日1～2mg/kg，分次口服；重症可用地塞米松静脉推注，每次2～5mg；继之1mg/（kg·d）静脉滴注，共2～3天，至症状缓解。雾化吸入肾上腺糖皮质激素如布地奈德（budesonide）悬液2～4mg或肾上腺素4mg均能明显减轻症状，缩短住院天数。

（四）对症治疗 烦躁不安者宜用镇静剂，异丙嗪有镇静和减轻喉头水肿的作用。氯丙嗪则使喉肌松弛，加重呼吸困难，不宜使用。

（五）气管切开术 经上述处理若仍有严重缺氧或3度喉梗阻，应及时作气管切开术。

第四节 急性支气管炎

急性支气管炎（acute bronchitis）指支气管黏膜发生炎症，多继发于上呼吸道感染之后，气管常同时受累，故更宜称为急性气管支气管炎（acute tracheobronchitis）。是儿童常见的呼吸道疾病，婴幼儿多见，且症状较重。

【病因】 病原为各种病毒、细菌，或二者混合感染，能引起上呼吸道感染的病原体都可引起支气管炎，而以病毒为主要病因。常见病毒有呼吸道合胞病毒、流感病毒（A、B）、副流感病毒（1、2、3型）、腺病毒、鼻病毒等。

【临床表现】 多先有上呼吸道感染症状，3～4天后出现咳嗽，初为干咳，以后有痰，小婴儿常将痰吞咽。婴幼儿症状较重，常有发热、及伴随咳嗽后的呕吐、腹泻，呕吐物中常有黏液。一般全身症状不明显。体检双肺呼吸音粗糙，可有不固定的、散在干湿啰音，一般无气促、发绀。症状多于3周内缓解。超过此期或咳嗽仍持续存在，应怀疑有继发感染，如肺炎、肺不张或可能存在尚未发现的其他慢性疾病。

【辅助检查】 胸片显示正常，或肺纹理增粗，肺门阴影增深。

【诊断】 本病可完全靠临床诊断，一般不需实验室检验。除非为鉴别是否合并肺炎或肺不张，一般不需进行X光检查。

【治疗】

（一）一般治疗 同上呼吸道感染，宜经常变换体位，多饮水，适当的气道湿化，以使呼吸道分泌物易于咳出。

（二）控制感染 由于病原体多为病毒，一般不用抗生素；婴幼儿有发热、黄痰、白细胞增多时，须考虑细菌感染可适当选用抗生素。

（三）对症治疗 一般不用镇咳或镇静剂，以免抑制咳嗽反射，影响黏痰咳出。刺激性咳嗽可用复方甘草合剂等，痰稠时可用氨溴索。喘憋严重可使用支气管扩张剂，如沙丁胺醇雾化吸入或糖

皮质激素如布地奈德雾化吸入，喘息严重时可加用泼尼松口服，每日lmg/kg，1～3天。

第五节 毛细支气管炎

毛细支气管炎（bronchiolitis）是2岁以下婴幼儿特有的呼吸道感染性疾病，与该年龄毛细支气管的解剖特点有关。呼吸急促、胸凹陷、喘鸣为主要临床表现。

【病因及流行病学】 主要为病毒感染，1/2以上系呼吸道合胞病毒，其他为副流感病毒1、2、3型、腺病毒、流感病毒、肠道病毒、支原体。呼吸道合胞病毒（RSV）是1岁以下毛细支气管炎及肺炎最常见的原因。于1957年被发现，属副黏病毒科、RNA病毒，因被感染细胞体积增大、融合而命名。该病毒极不稳定，容易被肥皂、水、消毒剂灭活。RSV通过呼吸道分泌物传播、还可通过被污染的物体传播，感染者是传染源。每年均有流行，但时间及严重程度各异。我国北方多见于冬季和初春，广东、广西则以春夏或夏秋为多。RSV 可在儿童中广泛传播，2岁以前儿童多数均曾感染。毛细支气管炎仅见于2岁以下婴幼儿，发病高峰年龄在2～6个月，80%以上病例在1岁以内。发病率男女相似，但男婴重症较多。新生儿、早产儿症状不典型。高危人群为早产儿、慢性肺疾病及先天性心脏病患儿，且病程较长。病死率1%～3%。

【病理变化及发病机制】 小气道指内径＜2mm的气道。毛细支气管炎的病变主要在直径75～300μm的气道。早期即出现纤毛上皮坏死，黏膜下水肿，管壁淋巴细胞浸润，但胶原及弹性组织无破坏。细胞碎片及纤维素全部或部分阻塞毛细支气管，并有支气管平滑肌痉挛，使管腔明显狭窄，见图12-9和图12-10。广泛肺气肿及斑点状肺不张见于毛细支气管邻近的肺泡，其他肺泡一般正常。由于婴儿呼吸系统特点，发生毛细支气管炎时小气道阻力显著增加，吸气与呼气阻力均增大，但以呼气阻力更明显，肺顺应性下降，功能残气量可为正常的2倍。患儿在高肺容积的状况下呼吸，呼吸功明显增加、通气/血流比例失调，出现低氧血症、高碳酸血症、呼吸性酸、碱中毒、代谢性酸中毒。呼吸越快，低氧血症越明显。当呼吸＞60次/分，即可能出现CO_2潴留，并随呼吸频率增快而增加。恢复期毛细支气管上皮细胞再生需3～4天，纤毛要15天后才出现。毛细支气管内的阻塞物则由巨噬细胞清除。

【临床表现】 常在上感后2～3日出现持续性干咳和发作性喘憋。咳喘同时发生为本病特点。

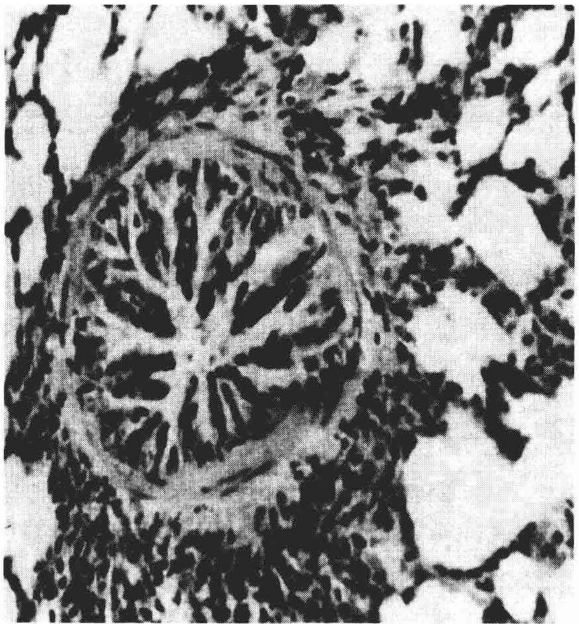


图12-9 毛细支气管炎时小气道被阻塞

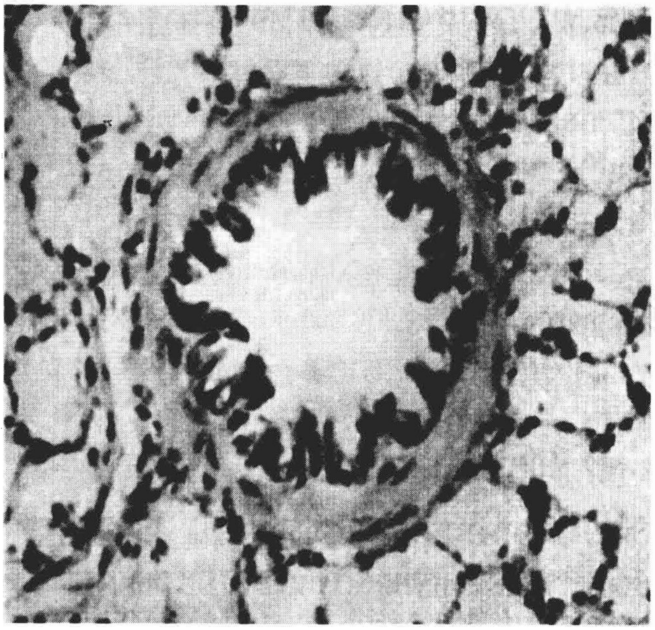


图12-10 正常小气道

症状轻重不等，重者呼吸困难发展甚快，咳嗽似百日咳但无回声。体温高低不一，可无热、低热、中度发热，少见高热，与病情并无平行关系。体格检查的突出特点为呼吸浅快，每分钟约60～80次，甚至100次以上，脉快而细，每分钟常达160～200次。鼻扇明显、有三凹征，但三凹浅表。重症病儿面色苍白或发绀。胸部叩诊呈鼓音，常伴呼气相呼吸音延长，呼气性喘鸣。当毛细支气管接近完全梗阻时，呼吸音明显减低，或竟听不见。在喘憋发作时往往听不到湿啰音，当喘憋稍缓解，可有弥漫性细湿啰音或中湿啰音。发作时肋间隙增宽、肋骨横位，横膈及肝、脾因肺气肿可推向下方。由于存在肺气肿，即使无心力衰竭肝脏也常在肋下数厘米。因不显性失水增加和液体摄入不足，部分患儿有较严重的脱水。重者可发展成心力衰竭及呼吸衰竭。因肺气肿及胸腔膨胀压迫腹部，常影响吮奶及进食。< 6个月的患儿有20.4%出现呼吸暂停，其中80% < 3个月，57%是早产儿。

本病最危险的时期是咳嗽及呼吸困难发生后的48～72小时。病死率为1%。主要死于长时间呼吸暂停、严重失代偿性呼吸性酸中毒、严重脱水，有些病儿在呼吸暂停后突然出现病情恶化。病程一般5～15日，平均10日。细菌性合并症不常见。婴儿患毛细支气管炎者易于病后半年内反复咳喘，有报告随访2～7年有1/2发生哮喘。危险因素包括过敏体质、哮喘家族史、抗RSV-IgE、先天小气道等。部分患儿肺功能异常持续数月至数年。

【辅助检查】

（一）X线检查 可见全肺有不同程度的梗阻性肺气肿，肺纹理增粗，见图12-11。1/3病人有散在小实变（肺不张或肺泡炎症），但无大片实变。

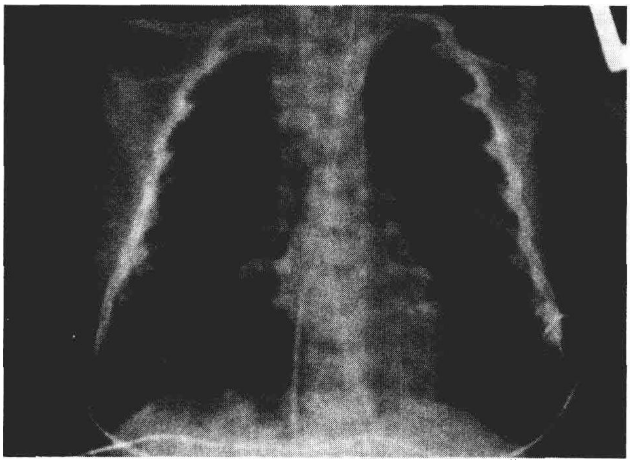


图12-11 毛细支气管炎时两肺明显肺气肿

（二）实验室检查 白细胞总数及分类多在正常范围。病情较重的小婴儿血气分析多有代谢性酸中毒，约1/10病例可有呼吸性酸中毒。用免疫荧光技术、酶标抗体染色法或ELISA等方法可进行病毒快速诊断，以证明各种病原。

【诊断及鉴别诊断】 患者年龄偏小，病初即呈明显的发作性喘憋，与其他急性肺炎较易区别。体检及X线检查，在初期即有明显肺气肿，也有助诊断。鉴别诊断包括：

1. 婴幼儿哮喘 婴儿的第一次感染性喘息发作，多为毛细支气管炎，若反复多次发作，亲属有变态反应病史，则有婴幼儿哮喘可能。

2. 其他疾病 如百日咳、充血性心力衰竭、心内膜弹力纤维增生症、吸入异物，也可发生喘憋，须予鉴别。

【治疗】 轻症常常在家治疗。注意观察，补充足够液体即可。有中重度呼吸困难的病人要住院治疗。

（一）一般治疗与护理 参阅支气管肺炎节。

（二）监测及支持治疗 对病人进行监测，及时发现低氧血症、呼吸暂停、呼吸衰竭；注意温度调节及足够的液体入量。小气道梗阻及通气血流比例失调的主要后果是低氧血症。因此除轻症外均应吸氧，30%～40%的湿化氧可纠正大多数低氧血症。定期测定血氧饱和度并调整吸入氧浓度使血氧饱和度保持在94%～96%。争取多次口服液体以补充因快速呼吸失去的水分，必要时静脉点滴补液。但静脉输液需注意限制液体入量，因毛细支气管炎时气道梗阻可致胸腔负压加大从而加重左心室负担；增大的胸腔负压可促进肺内液体积聚；此外还存在抗利尿激素分泌过多，将进一步增加液体潴留。增加空气内的湿度极为重要，室内应用加湿器。可使用电动空气压缩雾化治疗，每次

20分钟，每日3～4次。雾化治疗后要拍背吸痰。喘憋重者要抬高头部与上半身，以减少呼吸困难。适当镇静可减少氧消耗。

（三）发现并治疗可能出现的并发症 如代谢性、呼吸性酸中毒，心力衰竭及呼吸衰竭。

（四）特异性抗病毒治疗 用于RSV的抗病毒药物为利巴韦林（ribavirin）又名病毒唑。北京儿童医院采用双盲随机对照方法使用双黄连雾化吸入治疗，结果提示对RSV引起的下呼吸道感染是安全有效的。

（五）支气管扩张剂及肾上腺皮质激素

许多人认为支气管扩张剂对RSV所致的毛细支气管炎无效，因为尸检发现小气道阻塞主要因细胞碎片阻塞所致，而平滑肌痉挛作用很小。但有研究发现沙丁胺醇是有效的早期治疗方法。用0.5%沙丁胺醇0.02ml/kg（0.10mg/kg）以流量5～6升/分空气压缩雾化吸入5～8分钟，治疗后30、60分钟患儿临床评分及血氧饱和度改善，以30分钟最明显。如增加至0.15mg/kg也能耐受。

糖皮质激素的雾化吸入治疗减轻气道炎症的作用是肯定的，疗程2～4周。

（六）RSV特异治疗及预防 呼吸道合胞病毒免疫球蛋白（RSV-IGIV）含高浓度特异性抗RSV中和抗体，对RSV的A、B两个亚型均有作用。用法：①一次性静脉滴注1500mg/kg；②住院第一天给两次吸入治疗，每次0.05g/kg（即每次1ml/kg），于20分钟吸入，间隔30～60分钟。两种方法均能有效改善临床症状并明显降低鼻咽分泌物中病毒的含量。

（七）抗生素 常规使用抗生素并不能影响毛细支气管炎的病程。病毒病因诊断明确者不推荐使用抗生素。但若缺乏诊断RSV或其他病毒感染手段时，小婴儿或病情较重者可使用抗生素。

第六节 肺 炎

肺炎（pneumonia）系由不同病原体或其他因素所致之肺部炎症。以发热、咳嗽、气促、呼吸困难及肺部固定的湿啰音为共同临床表现。为儿科常见病。临床上若病原体明确，则按病因分类，以利指导治疗，否则按病理分类。见表12-4。

表12-4 肺炎分类

病理	分为小叶肺炎（支气管肺炎）、大叶肺炎、间质性肺炎
病因	感染性肺炎 病毒性肺炎 最常见者为呼吸道合胞病毒，其次为腺病毒3、7、11、21型，甲型流感病毒及副流感病毒1、2、3型，其他还有麻疹病毒，肠病毒，巨细胞病毒等。细菌性肺炎 常见细菌为肺炎链球菌、链球菌、葡萄球菌、革兰阴性杆菌、军团菌及厌氧菌等。其他感染性肺炎 支原体、衣原体、真菌、原虫（以卡氏肺囊虫为主） 非感染病因引起的肺炎 吸入性肺炎、坠积性肺炎、嗜酸细胞性肺炎等
病程	病程＜1个月者为急性；1～3个月为迁延性；＞3个月者称慢性
病情	轻症以呼吸系统症状为主，无全身中毒症状；重症除呼吸系统症状外，其他系统亦受累，且全身中毒症状明显
临床表现	分为典型、非典型两类。典型肺炎系由肺炎球菌、嗜血流感杆菌、金黄色葡萄球菌及革兰阴性杆菌及厌氧菌引起。非典型肺炎的常见病原体为肺炎支原体、衣原体、军团菌
感染地点	分成社区获得性肺炎（community acquired pneumonia, CAP）和院内获得性肺炎（hospital acquired pneumonia,HAP）两大类。CAP是指无明显免疫抑制的患儿在医院外或住院48h内发生的肺炎，而HAP则指住院48h后发生的肺炎，又称医院内肺炎（nosocomial pneumonia, NP）

儿童不同的年龄阶段肺炎常见病原体不同，见表12-5。

一、支气管肺炎

支气管肺炎（bronchopneumonia）是小儿时期最常见的肺炎，全年均可发病，以冬、春寒冷季

表12-5 儿童不同年龄阶段的社区获得性肺炎的微生物病因

年龄组和病因†	显著的临床特征
出生～生后20天	
B族链球菌	肺炎是早发性脓毒症的一部分；病情通常很严重、病变涉及双肺并呈弥漫性感染灶
革兰阴性肠道细菌	通常为院内感染，所以经常在出生1周后才发觉
巨细胞病毒	肺炎为全身巨细胞病毒感染的一部分；通常存在其他先天性感染体征
3周～3个月	
沙眼衣原体	由母亲的生殖器感染所引起。导致不发热、进行性的亚急性间质性肺炎
呼吸道合胞病毒	发病的高峰年龄为出生后2～7个月；临床特点通常为：喘鸣（很难区别细支气管炎与肺炎）、大量的流涕，在隆冬或早春发病
副流感病毒3	与呼吸道合胞病毒感染非常相似，但它主要影响稍大些的婴儿，在冬季并不流行
肺炎链球菌	可能为细菌性肺炎的最常见原因，即便在低年龄组也如此
百日咳博德特氏菌属	主要引起支气管炎，在重症病例也可引起肺炎
金黄色葡萄球菌属	较前几年相比，现在已成为较少见的致病原因。引起严重疾病，并经常伴有渗出性改变
4个月～4岁	
呼吸道合胞病毒	在这个年龄组中，该病毒是较低年龄患儿的最常见致病因素
副流感病毒、流感病毒、腺病毒和鼻病毒	
肺炎链球菌	常引起肺叶性或和节段性肺炎、但也可能存在其他形式
流感嗜血杆菌属	在广泛应用疫苗的地区，b型感染几近消失；但在发展中国家，b型、其他型及未分类型的感染还很常见
肺炎支原体	在这个年龄组中，主要为较大年龄儿童的感染
结核分枝杆菌	在这种微生物的高患病地区，该微生物为肺炎的重要致病原因
5～15岁	
肺炎支原体	为这个年龄组肺炎的主要致病原因，放射影像学表现变化多样
肺炎衣原体	尽管对该微生物还存在争议，但可能是该年龄组较大年龄患儿的重要病因
肺炎链球菌	最有可能引起肺叶性肺炎，但也可能引起其他形式的病变

节较多。营养不良、先天性心脏病、低出生体重儿、免疫缺陷者更易发生。

【病因】 肺炎的病原微生物为细菌和病毒。病原体常由呼吸道侵入，少数经血行入肺。

【病理】 肺炎的病理变化以肺组织充血、水肿、炎性浸润为主。肺泡内充满渗出物，经肺泡壁通道（Kohn孔）向周围肺组织蔓延，形成点片状炎症病灶。若病变融合成片，可累及多个肺小叶或更广泛。当小支气管,毛细支气管发生炎症时,可致管腔部分或完全阻塞、引起肺不张或肺气肿。

不同病原体引起的肺炎病理改变亦有不同：细菌性肺炎以肺实质受累为主；而病毒性肺炎则以间质受累为主，亦可累及肺泡。临床上支气管肺炎与间质性肺炎常同时并存。

【病理生理】 当炎症蔓延到支气管、细支气管和肺泡时；支气管因黏膜炎症水肿使管腔变窄；肺泡壁因充血水肿而增厚；肺泡腔内充满炎症渗出物，均影响通气与气体交换。当炎症进一步加重时，由于小儿呼吸系统的特点，可使支气管管腔更窄、甚至堵塞，导致通气与换气功能障碍。通气不足引起PaO_2降低（低氧血症）及$PaCO_2$增高（高碳酸血症）；换气功能障碍则主要引起低氧血症，PaO_2和SaO_2降低，严重时出现发绀。为代偿缺氧，患儿呼吸和心率加快，以增加每分钟通气量。为增加呼吸深度，呼吸辅助肌亦参与活动，出现鼻扇和三凹征，进而发展为呼吸衰竭。缺氧、二氧

化碳潴留和毒血症等可导致机体代谢及器官功能障碍。

（一）循环系统　常见心肌炎、心力衰竭及微循环障碍。病原体和毒素侵袭心肌，引起心肌炎；缺氧使肺小动脉反射性收缩，肺循环压力增高，形成肺动脉高压，增加右心负担。肺动脉高压和中毒性心肌炎是诱发心衰的主要原因。重症患儿常出现微循环障碍、休克甚至弥散性血管内凝血。

（二）中枢神经系统　缺氧和CO_2潴留使$PaCO_2$和H^+浓度增加、血与脑脊液pH值降低，CO_2向细胞内和中枢神经系统弥散；同时无氧酵解增加致使乳酸堆积。高碳酸血症使脑血管扩张、血流减慢、脑血管淤血、毛细血管通透性增加；严重缺氧和脑供氧不足使ATP生成减少影响Na-K离子泵运转，引起脑细胞内钠、水潴留，均可形成脑水肿，导致颅压增高。病原体毒素作用亦可引起脑水肿。

（三）消化系统　低氧血症和毒血症使胃肠黏膜受损，可发生黏膜糜烂、出血、上皮细胞坏死脱落等应激反应，导致黏膜屏障功能破坏，胃肠功能紊乱，出现厌食、呕吐及腹泻，严重者可致中毒性肠麻痹和消化道出血。

（四）水、电解质和酸碱平衡失调　重症肺炎常有混合性酸中毒，因为严重缺氧时体内无氧酵解增加，酸性代谢产物增多，加以高热、饥饿、吐泻等原因，常引起代谢性酸中毒；而CO_2潴留、$H_2CO_3^-$增加又可导致呼吸性酸中毒。缺氧和CO_2潴留将使肾小动脉痉挛；重症肺炎缺氧常有ADH分泌增加均可致水钠潴留。此外缺氧使细胞膜通透性改变、钠泵功能失调，Na^+进入细胞内，可造成稀释性低钠血症。若消化功能紊乱、吐泻严重，则钠摄入不足、排钠增多，可致脱水和缺钠性低钠血症。因酸中毒、H^+进入细胞内和K^+向细胞外转移，血钾通常增高（或正常）。但若伴吐泻及营养不良则血钾常偏低。血氯由于代偿呼吸性酸中毒，可能偏低。

综上所述：重症肺炎可出现呼吸功能衰竭、心力衰竭、中毒性脑病、中毒性肠麻痹、DIC、水电酸碱平衡紊乱。

【临床表现】

（一）一般症状　发病前常有上呼吸道感染数日。体温可达38～40℃，大多数为弛张型或不规则发热。小婴儿多起病缓慢，发热不高。其他表现可有拒食、呕吐、呛奶。

（二）呼吸系统　大多起病较急，主要症状为发热、咳嗽、气促。①热型不定，多为不规则发热，亦可为弛张热、稽留热，新生儿、重度营养不良患儿可不发热或体温不升；②咳嗽较频繁，早期为刺激性干咳，以后有痰，新生儿、早产儿则表现为口吐白沫；③气促多发生于发热、咳嗽之后，呼吸加快，可达40～80次/分，并有鼻翼扇动，重者呈点头状呼吸、三凹征明显、唇周发绀。肺部体征早期不明显或仅呼吸音粗糙，以后可闻固定的中、细湿啰音，叩诊多正常。若病灶融合扩大累及部分或整个肺叶，则出现相应的肺实变体征，如语颤增强、叩诊浊音，听诊呼吸音减弱或出现支气管呼吸音。重症除呼吸系统外，还可累及循环、神经和消化系统，出现相应临床表现。

（三）循环系统　轻度缺氧可致心率增快，重症肺炎可合并心肌炎和心力衰竭。前者表现面色苍白、心动过速、心音低钝、心律不齐，心电图示ST段下移和T波低平、倒置。心力衰竭表现为：①呼吸突然加快＞60次/分；②心率突然＞180次/分；③骤发极度烦躁不安，明显发绀，面色发灰，指（趾）甲微血管充盈时间延长；④心音低钝，奔马律，颈静脉怒张；⑤肝脏迅速增大；⑥尿少或无尿，颜面眼睑或双下肢水肿。具有前5项即可诊断为心力衰竭。重症革兰阴性杆菌肺炎还可发生微循环障碍。

（四）神经系统　轻度缺氧表现烦躁、嗜睡；脑水肿时出现意识障碍，惊厥，呼吸不规则，前囟隆起，有时有脑膜刺激征，瞳孔对光反应迟钝或消失。

（五）消化系统　轻症常有胃纳差、吐泻、腹胀等；重症可引起中毒性肠麻痹，肠鸣音消失，腹胀严重时呼吸困难加重。消化道出血可呕吐咖啡样物，大便隐血阳性或排柏油样便。

【并发症】　早期合理治疗并发症少见。若延误诊断或病原体致病力强可引起并发症。在治疗过程中，中毒症状或呼吸困难突然加重，体温持续不退、或退而复升，均应考虑有并发症可能。

（一）脓胸（empyema） 常由葡萄球菌引起，革兰阴性杆菌次之。常累及一侧胸膜。患儿呼吸困难加重、患侧呼吸运动受限，语颤减弱，叩诊浊音，听诊呼吸音减弱或消失。当积液较多时，纵隔、气管移向对侧。

（二）脓气胸（pyopneumothorax） 肺脏边缘脓肿破裂与肺泡或小支气管相通即造成脓气胸。患儿病情突然加重，咳嗽剧烈、烦躁不安、呼吸困难、面色青紫。胸部叩诊在积液上方为鼓音，下方为浊音，呼吸音明显减弱或消失。若支气管胸膜瘘的裂口处形成活瓣，空气只进不出，即形成张力性气胸。

（三）肺大泡（pneumatocele） 多系金黄色葡萄球菌感染。细支气管管腔因炎性肿胀狭窄，渗出物黏稠，形成活瓣阻塞，空气能吸入而不易呼出，导致肺泡扩大、破裂而形成肺大泡。其大小取决于肺泡内压力和破裂肺泡的多少。体积小者，可无症状；体积大者引起急性呼吸困难。此外还可引起肺脓肿、化脓性心包炎、败血症等。

【辅助室检查】

（一）外周血检查

1. 白细胞检查 细菌性肺炎白细胞总数和中性粒细胞多增高，甚至可见核左移，胞浆中可有中毒颗粒。病毒性肺炎白细胞总数正常或降低，有时可见异型淋巴细胞。

2. C-反应蛋白（CRP） 细菌感染时，血清CRP浓度上升。

（二）病原学检查

1. 细菌培养 采集血、痰、气管吸出物、胸腔穿刺液、肺穿刺液、肺活检组织等进行细菌培养，可明确病原菌。但常规培养需时较长，且在应用抗生素后阳性率也较低。

2. 病毒分离和鉴定 应于发病7日内取鼻咽或气管分泌物标本作病毒分离，阳性率高，但需时亦长，不能用作早期诊断。

3. 其他病原体的分离培养 肺炎支原体、沙眼衣原体、真菌等均可通过特殊分离培养方法进行检查。

4. 病原特异性抗原检测 检测到某种病原体的特异抗原即可作为相应病原体感染的证据，对诊断价值很大。

5. 病原特异性抗体检测 急性期与恢复期双份血清特异性IgG有4倍升高，对诊断有重要意义。急性期特异性IgM测定有早期诊断价值。

6. 聚合酶链反应（PCR）或特异性基因探针检测病原体DNA 此法特异、敏感，但试剂和仪器昂贵。

7. 其他 冷凝集试验可用于肺炎支原体感染的过筛试验。

（三）X线检查 早期肺纹理增粗，以后出现小斑片状阴影，以双肺下野、中内带及心膈区居多，并可伴肺不张或肺气肿。斑片状阴影亦可融合成大片，甚至波及节段。若并发脓胸，早期示患侧肋膈角变钝，积液较多时，患侧呈一片致密阴影，肋间隙增大，纵隔、心脏向健侧移位。并发脓气胸时，患侧胸膜腔可见液平面。肺大泡时则见完整薄壁、多无液平面的大泡。支原体肺炎肺门阴影增重较突出。

【诊断】 典型支气管肺炎一般有发热、咳嗽、气促或呼吸困难，肺部有较固定的中细湿啰音，据此可诊断。X线拍片肺部见片影可确诊。确诊后，须判断病情轻重，有无并发症，并作病原学检查，以指导治疗。

【鉴别诊断】

（一）急性支气管炎 以咳嗽为主，一般无发热或仅有低热，肺部呼吸音粗糙或有不固定的干湿啰音。婴幼儿全身症状较重，且因气道相对狭窄，易致呼吸困难，重症支气管炎有时与肺炎不易区分，应按肺炎处理。

（二）肺结核 婴幼儿活动性肺结核的症状及X线影像改变与支气管肺炎颇相似，但肺部啰

音常不明显。应根据结核接触史、结核菌素试验、血清结核抗体检测和X线胸片随访观察等加以鉴别。

（三）支气管异物 吸入异物可致支气管部分或完全阻塞而致肺气肿或肺不张，且易继发感染引起肺部炎症。但多有异物吸入，突然出现呛咳病史，胸部X线检查，特别是透视可助鉴别，必要时行支气管镜检查。

【治疗】 应采取综合措施，积极控制炎症，改善肺的通气功能，防止并发症。

（一）一般治疗 保持室内空气清新，室温以18～20℃为宜，相对湿度60%。保持呼吸道通畅，及时清除上呼吸道分泌物，变换体位，以利痰液排出。加强营养，饮食富含蛋白质和维生素、少量多餐，重症不能进食者，可给予静脉营养。条件许可不同病原体患儿宜分室居住，以免交叉感染。

（二）病原治疗 按不同病原体选择药物。

1. 抗生素 经肺穿刺研究资料证明，绝大多数重症肺炎是由细菌感染引起，或在病毒感染的基础上合并细菌感染，故需用抗生素治疗。使用原则：①根据病原菌选用敏感药物；②早期治疗；③联合用药；④选用渗入下呼吸道浓度高的药物；⑤足量、足疗程。重症宜经静脉途径给药。

WHO推荐4种一线抗生素，即复方新诺明、青霉素、氨苄西林和阿莫西林。其中青霉素是首选药；氨苄西林和阿莫西林为广谱抗生素：复方新诺明不能用于新生儿。推荐的另一类抗生素为氨苄西林、氯霉素、苯唑西林或邻氯青霉素和庆大霉素，适用于临床怀疑有金葡菌肺炎。庆大霉素对革兰阴性杆菌有效。

我国卫生部对轻症肺炎推荐使用头孢氨苄（先锋霉素Ⅳ）。头孢菌素类药物抗菌谱广，抗菌活性强，特别对产酶耐药菌感染效果较好。

大环内酯类如红霉素、交沙霉素、罗红霉素、阿奇霉素等，对支原体肺炎、衣原体肺炎等均有效。疗程应持续至体温正常后5～7天，临床症状基本消失后3天。支原体肺炎至少用药2～3周，以免复发。葡萄球菌肺炎比较顽固，易复发及产生并发症，疗程宜长，体温正常后继续用药2周，总疗程6周。表12-6显示可根据病情轻重及年龄对儿童社区获得性肺炎进行治疗。

表12-6 根据患儿是否住院所推荐的儿童社区获得性肺炎的药物治疗

年龄组	门诊病人	住院病人，无肺叶或肺小叶浸润、无胸膜渗出或二者都无	住院病人，有脓毒症体征、肺泡浸润、大量的胸膜渗出或三者皆具备
出生～产后20天	收入院	氨苄西林和庆大霉素联合使用，可配伍使用或不用头孢噻肟	静脉联合使用氨苄西林和庆大霉素，可配伍使用或不用头孢噻肟
3周～3个月	如果病人不发热，口服红霉素或阿奇霉素。如果病人出现了发热或缺氧症状要立即收住院治疗	如果病人不发热，静脉应用红霉素；如果发热，加用头孢噻肟	静脉使用头孢噻肟
4个月～4岁	给予口服阿莫西林	对于病毒性肺炎患儿，不应使用任何抗生素；如果要用，就考虑静脉使用氨苄西林治疗	静脉使用头孢噻肟或头孢呋辛
5～15岁	给予口服红霉素；口服克拉霉素或阿奇霉素	静脉给予红霉素或静脉使用阿奇霉素。如果有确凿的证据提示为细菌感染时（例如：白细胞计数高、寒战，门诊时对大环内酯类药物无效等），加用氨苄西林	静脉使用头孢噻肟或头孢呋辛。假如患者病情无改善可考虑加用阿奇霉素

如病原菌明确，可根据病原选择合适的抗生素。肺炎链球菌：青霉素敏感者首选青霉素G或羟氨苄青霉素；青霉素低度耐药者仍可首选青霉素G，但剂量要加大（见表1），也可选用第1代或第2代头孢菌素，备选头孢曲松或头孢噻肟或万古霉素。青霉素高度耐药或存在危险因素者首选万古霉素或头孢曲松或头孢噻肟。流感嗜血杆菌：首选（羟氨苄青霉素+克拉维酸）或（氨苄青霉素+舒巴坦），备选第2～3代头孢菌素或新大环内酯类（罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素）。葡萄球菌：MSSA、MSSE首选苯唑青霉素或氯唑青霉素，备选第1代、第2代头孢菌素。MRSA、MRSE首选万古霉素或联用利福平。卡他莫拉菌：首选（羟氨苄青霉素+克拉维酸），备选第2代或第3代头孢菌素或新大环内酯类。肠杆菌科（大肠杆菌、克雷伯杆菌、变形杆菌等）：首选头孢曲松或头孢噻肟，单用或联用丁胺卡那霉素，备选有（替卡西林+克拉维酸）或氨曲南或亚胺培南或第4代头孢菌素如头孢吡肟等或庆大霉素。铜绿假单胞杆菌：首选（替卡西林+克拉维酸）或（哌拉西林+他唑巴坦）或美洛西林或头孢他定或（头孢哌酮+舒巴坦）或头孢吡肟，单用或联用氨基糖苷类抗生素（丁胺卡那霉素或庆大霉素），备选有氨基糖苷类联用氨曲南或亚胺培南。B族链球菌：首选青霉素G或羟氨苄青霉素或氨苄青霉素，青霉素剂量要加大。

2. 抗病毒治疗　目前尚无理想的抗病毒药物，用于临床的有：

（1）三氮唑核苷：每日10mg/kg，肌注或静脉滴注，亦可超声雾化吸入，但对呼吸道合胞病毒、腺病毒有效。

（2）干扰素：人α干扰素治疗病毒肺炎有效。早期使用基因工程干扰素治疗病毒性肺炎疗效更佳，疗程3～5天。

（三）对症治疗

1. 氧疗　凡有呼吸困难、喘憋、口唇发绀、面色苍灰应立即给氧。鼻前庭给氧流量为0.5～1L/min，氧浓度不超过40%。氧气应湿化，以免损伤气道上皮细胞的纤毛。缺氧明显可用面罩或头罩给氧，氧流量2L～4L/min，氧浓度50%～60%，若出现呼吸衰竭，则应使用人工呼吸机。

2. 保持呼吸道通畅　使用祛痰剂、雾化吸入，α-糜蛋白酶可裂解痰液中的黏蛋白可加用。

3. 支气管解痉剂　喘憋严重者可选用，保证液体摄入量，有利痰液排出。

4. 治疗心力衰竭　除镇静、给氧外，要增强心肌收缩力；减慢心率，增加心搏出量；减轻体内水钠潴留，以减轻心脏负荷。

5. 腹胀的治疗　伴低钾血症者及时补钾。如系中毒性肠麻痹，应禁食、胃肠减压，皮下注射新斯的明，亦可联用酚妥拉明及阿拉明。

6. 感染性休克、脑水肿、呼吸衰竭的治疗　参阅相关章节。

7. 纠正水、电解质与酸碱平衡　参阅相关章节。

（四）糖皮质激素的应用　适用于中毒症状明显；严重喘憋；胸膜有渗出伴脑水肿、中毒性脑病、感染性休克、呼吸衰竭时。

（五）并存症和并发症的治疗　对并存佝偻病、营养不良者，应给予相应治疗。并发脓胸、脓气胸应及时抽脓、排气。必要时胸腔闭式引流。

（六）其他　胸部理疗有促进炎症消散的作用；胸腺肽为细胞免疫调节剂，并能增强抗生素作用；维生素C、维生素E等氧自由基清除剂能清除氧自由基，有利于疾病康复。

二、几种不同病原体所致肺炎的特点

（一）腺病毒肺炎　腺病毒肺炎（adenovirus pneumonia）为腺病毒所致，3、7两型是主要病原体，11、21型次之。主要病理改变为支气管和肺泡间质炎，严重者病灶互相融合，气管、支气管上皮广泛坏死，引起支气管管腔闭塞，加上肺实质的严重炎性病变，致使病情严重、病程迁延，易引起肺功能损害和其他系统功能障碍。本病多见于6个月～2岁，起病急，表现稽留高热，萎靡嗜睡，面色苍白，咳嗽较剧烈，频咳或阵咳，可出现喘憋、呼吸困难、发绀等。肺部体征出现较

晚，发热4～5日后始闻湿啰音，病变融合后有肺实变体征。少数患儿并发渗出性胸膜炎。X线特点为四多三少两一致。即肺纹理多；肺气肿多；大病灶多；融合病灶多。圆形病灶少；肺大泡少；胸腔积液少。X线与临床表现一致。病灶吸收缓慢，需数周至数月。腺病毒肺炎远期合并症有闭塞性细支气管炎、支气管扩张及其他慢性阻塞性肺疾病。

（二）葡萄球菌肺炎 葡萄球菌肺炎（staphylococcal pneumonia）的致病菌包括金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌。冬、春季发病较多，新生儿及婴幼儿常见细菌由呼吸道入侵或经血行播散入肺。主要病理是化脓性渗出或脓肿形成，病变进展迅速，很快出现多发性脓肿，肺内合并症多，75%有胸腔积液，45%～65%发生肺大泡、脓气胸、支气管胸膜瘘，见图12-12和图12-13。炎症易扩散至其他部位（如心包、脑、肝、皮下组织等处），引起迁徙化脓病变。多起病急，病情重，进展快。常呈弛张高热，婴儿可呈稽留热。中毒症状明显，面色苍白，咳嗽、呻吟、呼吸困难。肺部体征出现较早，双肺可闻中、细湿啰音，易发生循环、神经及胃肠功能障碍。皮肤常见猩红热样或荨麻疹样皮疹。并发脓胸、脓气胸时呼吸困难加剧，并有相应体征。X线检查特点为：①临床症状与胸片所见不一致。初起时，症状已很严重，但X线征象却很少，仅表现肺纹理重，一侧或双侧小片浸润影；当临床症状已明显好转时，胸片却可见明显病变如肺脓肿和肺大泡等。②病变发展迅速，甚至数小时内，小片炎变就可发展成脓肿。③病程中，易发生小脓肿、脓气胸、肺大泡。甚至并发纵隔积气、皮下气肿及支气管胸膜瘘。④胸片病灶阴影持续时间一般较长，2月左右阴影仍不能完全消失。实验室检查白细胞一般＞ $15\times10^9\sim30\times10^9$/L，中性粒细胞增高，可见中毒颗粒。半数幼婴白细胞可＜5×10^9/L，但中性粒细胞百分比仍较高，多示预后严重。对气管咳出或吸出物及胸腔穿刺抽出液进行细菌培养多可获阳性结果，有诊断意义。

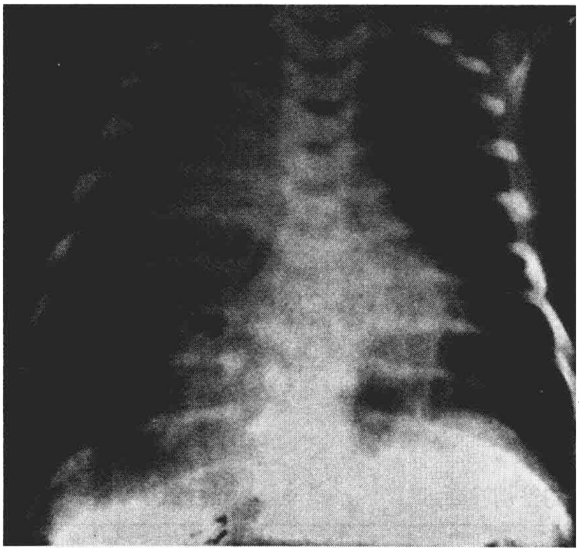


图12-12 原发性金葡肺炎张力性肺脓肿

男，1个月。咳嗽4～5天伴发热，加重1天，拒奶，便稀；听诊肺部细啰音。胸正位片：右上肺5cm×3.5cm光滑椭圆形致密影，局部胸廓饱满，两下肺支气管周围融合小片影，含小透亮区。患儿次日死亡，尸检见肺内多发小脓肿，右肺上叶脓肿直径1.5cm，肺培养为金黄色葡萄菌（+）

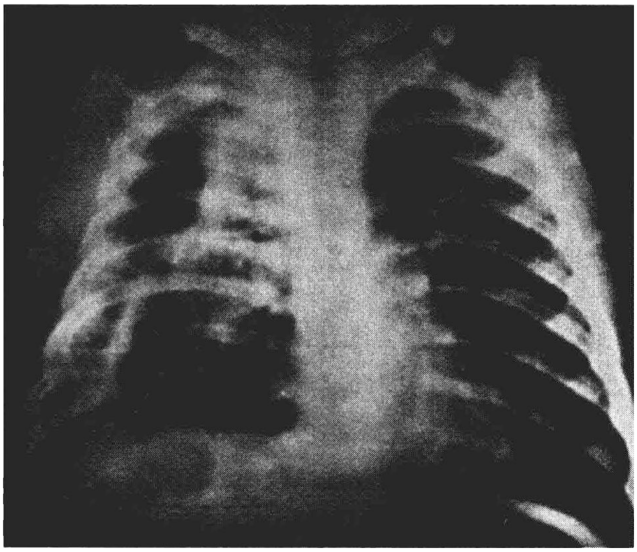


图12-13 金葡肺炎并发气胸及肺大泡

女，4个月。因发热3天，喘憋2天伴拒奶住院。胸水培养：金黄色葡萄球菌（+）。胸正位片：右侧粘连性气胸，脏壁层胸膜增厚，萎陷之肺下部见聚集成葡萄串状大泡

（三）流感嗜血杆菌肺炎 流感嗜血杆菌肺炎（hemophilus influenza pneumonia）是由流感嗜血杆菌引起，此菌可分为非荚膜型及荚膜型，前者一般不致病，后者以b型（Hib）致病力最强。病变可呈大叶性或小叶性，但以前者为多。＜4岁多见，常并发于流感病毒或葡萄球菌感染时。近年，由于大量使用广谱抗生素、免疫抑制剂及院内感染等原因，发病有上升趋势。临床起病较缓慢，病程呈亚急性，病情较重。全身中毒症状重，面色苍白，发热、痉挛性咳嗽、呼吸困难、发绀、鼻翼

扇动和三凹征等；肺部有湿啰音或实变体征。易并发脓胸、脑膜炎、败血症、心包炎、化脓性关节炎、中耳炎等。外周血白细胞增多，可达20～70×10^9/L，有时淋巴细胞相对或绝对增多。胸部X线表现多样，可为支气管肺炎、大叶性肺炎或肺段实变，常伴胸腔积液征。

（四）肺炎支原体肺炎 肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia）的致病菌为肺炎支原体（MP），它是非细胞内生长的最小微生物，含DNA和RNA，无细胞壁。本病占小儿肺炎的20%左右，在密集人群可达50%。常年皆可发生，流行周期为4～6年。主要经呼吸道传染，MP尖端吸附于纤毛上皮细胞受体上，分泌毒性物质，损害上皮细胞，使黏膜清除功能异常，且持续时久，导致慢性咳嗽。由于MP与人体某些组织存在部分共同抗原，故感染后可形成相应组织的自身抗体，导致多系统免疫损害。

本病不仅见于年长儿，婴幼儿感染率也高达25%～69%。临床常有发热、热型不定，热程1～3周。刺激性咳嗽为突出表现，有的酷似百日咳，可咯出黏稠痰，甚至带血丝。年长儿可诉咽痛、胸闷、胸痛等症状，肺部体征常不明显。婴幼儿则起病急，病程长、病情重，以呼吸困难、喘憋和双肺哮鸣音较突出，可闻湿啰音。部分患儿有多系统受累，如心肌炎、心包炎、溶血性贫血、血小板减少、脑膜炎、格林巴利综合征、肝炎、胰腺炎、脾肿大、消化道出血、各种皮疹、肾炎、血尿、蛋白尿等。可直接以肺外表现起病，也可伴有呼吸道感染症状。有人认为儿童若发热、咳嗽，同时有其他器官受累，血沉增快，但中毒症状不重，应考虑MP感染，必须进一步作相应实验室检查。

X线改变分为4种：①以肺门阴影增重为主；②支气管肺炎；③间质性肺炎；④均一的肺实变。临床常表现两个不一致，咳嗽重而肺部体征轻微；体征轻微但胸片阴影显著。检测血清中支原体IgM抗体有诊断意义。红霉素治疗有效。

（五）衣原体肺炎 衣原体肺炎（chlamydial pneumonia）的致病原因为衣原体，它是一种介于病毒与细菌之间的微生物，寄生于细胞内，含有DNA和RNA，有细胞膜。

沙眼衣原体是引起＜6个月婴儿肺炎的重要病原，可于产时或产后感染，病理改变特征为间质性肺炎。起病缓慢，先有鼻塞、流涕，而后出现气促和频繁咳嗽，有的酷似百日咳样阵咳，但无回声。偶见呼吸暂停或呼气喘鸣。半数病人可有结膜炎。一般无发热（有人认为＜6个月的婴儿无热性支气管肺炎应考虑本病），肺部可闻湿啰音。胸部X线检查呈弥漫性间质浸润和过度充气，或有片状阴影。肺部体征和X线改变可持续1月以上。

肺炎衣原体肺炎常见于＞5岁小儿，多为轻症。发病隐匿，体温不高，1～2周后上感症状逐渐消退，咳嗽渐重，可持续1～2个月，两肺可闻干湿啰音。X线胸片显示单侧肺下叶浸润，少数呈广泛单侧或双侧肺浸润病灶。可伴发肺外表现，如结节红斑、甲状腺炎和格林巴利综合征等。大环内酯类治疗有效。

儿种不同肺炎的鉴别诊断见表12-7。

表12-7 几种不同肺炎的鉴别诊断

	大叶肺炎（肺炎球菌）	支气管肺炎（肺炎球菌等）	金黄色葡萄球菌肺炎	腺病毒肺炎	毛细支气管炎	支原体肺炎
多发年龄	较大儿童	婴幼儿	任何年龄	6个月～2岁	小婴儿	儿童，幼儿
热型	突然起病高热稽留	不定	弛张热	稽留或弛张高热	低热或无热，偶高热	不规则
发热日数	2周左右	1～2周	1～3周	1～3周	1～5天	1周以上
一般病情	较重，可见休克	较轻	中毒症状较重，可见皮疹	中毒症状较重早期嗜睡	喘重	频咳
肺部体征	早期体征不明显	弥漫	弥漫	3～5天后体征方明显	肺气肿，喘鸣，啰音多	较少或局限
X线所见	全叶或节段	多为斑片状	常见脓肿、肺大泡、脓气胸	大片较多重者有积液	多肺气肿或点片影	单侧斑片影

续表

	大叶肺炎（肺炎球菌）	支气管肺炎（肺炎球菌等）	金黄色葡萄球菌肺炎	腺病毒肺炎	毛细支气管炎	支原体肺炎
白细胞数	明显增高	多数增加	增加或下降	多数正常或减少	多数减少或正常	多数正常或偏高
青霉素治疗	有效	可能有效	大剂量可能有效	无效	无效	无效

第七节　支气管哮喘

支气管哮喘（asthma）是一种以嗜酸细胞、肥大细胞为主的气道变应原性慢性炎症性疾病。对易感者此类炎症可引起广泛而可逆的不同程度气道阻塞症状。临床以反复发作性喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽为特点，常在夜间与清晨发作，症状可经治疗或自行缓解。患者气道具有对变应原刺激的高反应性。

【病因】　遗传过敏体质（特异反应性体质，atopy）对本病的形成关系很大，多数患者有婴儿湿疹、过敏性鼻炎或/和食物（药物）过敏史。部分病儿伴有轻度免疫缺陷，如IgG亚类缺陷病、酵母调理功能缺乏和补体活性低下等。本病大多为多基因遗传性疾病，约20%的病人有家族史，发病常与环境因素（如寒冷刺激、呼吸道感染和过敏原吸入等）有关。

【发病机制】　主要为慢性气道炎症、气流受限及气道高反应性。支气管哮喘的气道炎症是特殊类型的慢性气道炎症，甚至在轻度哮喘也存在。以肥大细胞的激活、嗜酸细胞与活化T淋巴细胞浸润、许多炎性介质产生为特点。此时有四种原因致使气流受限，即急性支气管痉挛、气道壁肿胀、慢性黏液栓形成、气道壁重塑。支气管哮喘发病机制见图12-14。

支气管哮喘病人用过敏原激发后会出现即刻及迟发反应。即刻反应为支气管平滑肌痉挛所致，表现为FEV_1在初期迅速下降然后恢复正常。4～6小时后，出现迟发性气道反应，表现为FEV_1再次逐渐下降，见书后彩图12-15。迟发反应是由于黏液产生增加，黏膜水肿及炎症所致。

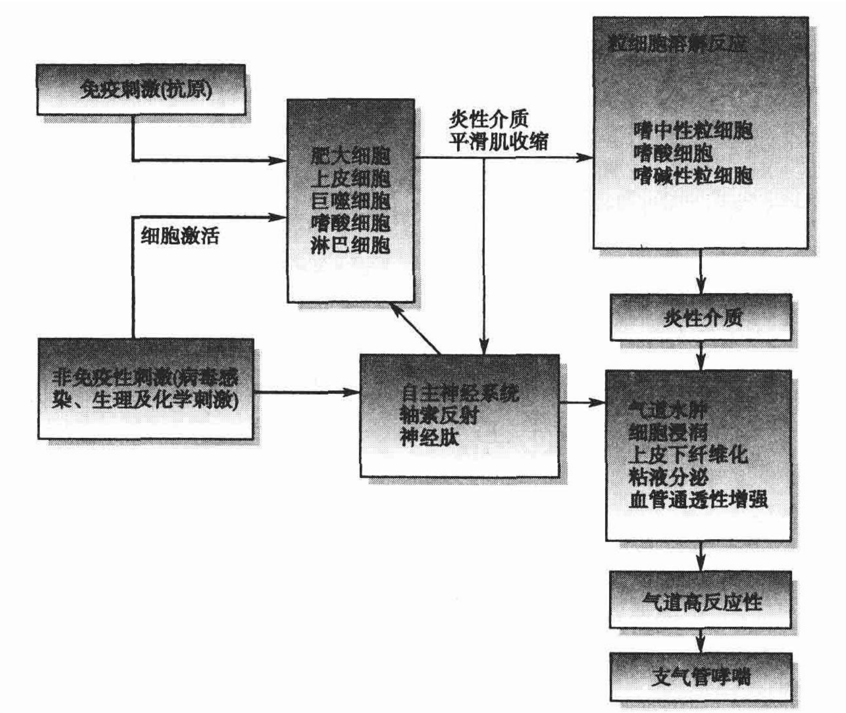


图12-14　支气管哮喘发病机理

【病理】

1. 肉眼　因支气管哮喘死亡病人的肺组织有明显肺气肿，肺过度膨胀。大、小气道内填满黏液栓，见彩图12-16和彩图12-17。

2. 显微镜下　支气管及毛细支气管的上皮细胞脱落、管壁嗜酸细胞和单核细胞广泛浸润、血管扩张及微血管渗漏、基底膜增厚、平滑肌肥厚和增生、杯状细胞增加、黏膜下腺体增生，见彩图12-18。黏液栓由黏液、血清蛋白、炎症细胞、细胞碎片混合组成。

【支气管哮喘加重的诱因】　过敏原：极多，包括室内的尘螨、动物毛屑及排泄物、蟑螂、室内真菌，室外的花粉、真菌；呼吸道感染，尤其是病毒及支原体感染；强烈情绪变化；运动和过度通气；冷空气；药物如阿司匹林；职业粉尘及气体。

【临床表现】　支气管哮喘的典型症状为咳嗽、胸闷、喘息及呼吸困难，特别是上述症状反复出现并常于夜间或清晨加重，在除外其他病因后要高度怀疑支气管哮喘。儿童慢性或反复咳嗽有时可能是支气管哮喘的唯一症状，即咳嗽变异性哮喘。

起病或急或缓，婴幼儿发病前，往往有1～2日上呼吸道感染，与一般支气管炎类似。年长儿起病较急，且多在夜间。一般发病初仅有干咳，以后表现喘息，随支气管痉挛缓解，排出黏稠白色痰液，呼吸逐渐平复。有的患儿咳嗽剧烈可致上腹部肌肉疼痛。发热可有可无。吸气时出现三凹，同时颈静脉显著怒张。叩诊两肺呈鼓音，并有膈肌下移，心浊音界缩小，提示已发生肺气肿。吸气呼吸音减弱，呼气相延长，全肺可闻喘鸣音及干性啰音。有时只有呼气延长而无喘鸣，让病人用力呼气或在呼气时压迫胸廓可诱导出潜在的喘鸣。

特别严重的病例，一开始即呈危重表现。患儿烦躁不安，呼吸困难，以呼气困难为著，往往不能平卧，坐位时耸肩屈背，呈端坐样呼吸。有时喘鸣音可传至室外。患儿面色苍白、鼻翼扇动、口唇及指甲发绀，甚至冷汗淋漓，面容惶恐不安。尤其哮喘持续状态，由于肺通气量减少，两肺几乎听不到呼吸音，称"闭锁肺"（silent lung），是支气管哮喘最危险的体征。

临床表现也因引起哮喘发作的变应原而异。由上呼吸道感染引起者，胸部常可闻干、湿啰音，并伴发热，白细胞总数增多等现象。若为吸入变应原引起者，多先有鼻痒、流清涕、打喷嚏、干咳，然后出现喘憋。对食物高度敏感者，大都不发热，除发生哮喘症状外，常有口唇及面部水肿、呕吐、腹痛、腹泻及皮疹等，多于进食后数分钟出现。

发作间歇期虽无呼吸困难，但仍可自觉胸部不适，在感染或接触外界变应原时，可立即触发哮喘。但多数患儿症状可全部消失，肺部听不到哮鸣音。

【辅助检查】

1. 胸部X线检查　均应摄胸部X线片以除外肺实质病变、先天异常、直接或间接的异物征象。哮喘急性发作时胸片可正常，或有肺气肿、支气管周围间质浸润及肺不张。偶见气胸、纵隔气肿。

2. 变态反应状态的测试　用变应原作皮肤试验是诊断变态反应的首要工具。血清特异性IgE测定也很有价值。怀疑过敏时，还可取痰或鼻分泌物查找嗜酸细胞。

3. 肺功能检查　可确定是否有气流受限；在支气管扩张剂使用前后测定可确定气流受限的可逆性；也可用于监测病情变化及昼夜改变；在哮喘加重时，可判断气流梗阻程度及其对治疗的反应。

主要用一秒用力呼气容积/用力肺活量（FEV_1/FVC）及呼气峰流速两种方法测定气流受限是否存在及其程度。适用于5岁以上病儿。

FEV_1/FVC正常值：成人＞75%，儿童＞85%。凡低于70%～75%提示气流受限，比值越低气流受限程度越重。若FEV_1/FVC测定有气流受限，在吸入支气管扩张剂15～20分钟后FEV_1/FVC增加12%或更多，表明有可逆性气流受限，是诊断支气管哮喘的有利依据，见彩图12-19。

此外可查呼气峰流速（peak expiratory flow，PEF），指肺在最大充满状态下，用力呼气时所产生的最大流速。与FEV_1的相关性好，有喘鸣音时PEF可能已降低25%或更多。

正常气道的直径在24小时中是有变化的，但变异率小于20%。若日间变异率＞20%、使用支

气管扩张剂后增加20%可以诊断为支气管哮喘。夜间和/或清晨有症状，伴随每日PEF变异率大于20%是哮喘非常显著的特点，且可反映病情轻重。

4. 气道高反应性　可通过使用支气管扩张剂后气流受阻的可逆性；PEF昼夜变化；激发试验；皮质类固醇试验治疗来反映。肺功能在正常范围时，可用激发试验（乙酰甲胆碱、组胺或运动试验）观察气道高反应性，见彩图12-20和图12-21。

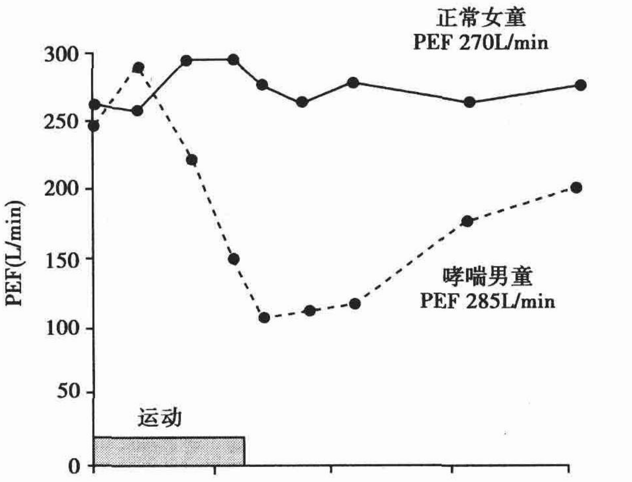


图12-21　运动激发试验

【诊断与鉴别诊断】　支气管哮喘常可通过详细的病史询问作出诊断，如症状、激发因素、疾病过程、典型发作、对治疗的反应、家族及个人过敏史。诊断要点：有反复咳嗽、喘鸣、呼吸急促病史，并排除其他原因；有气流梗阻的证据，且气流梗阻及症状具可逆性。

1. 中华医学会儿科分会呼吸学组2008年修订的儿童哮喘诊断标准。

（1）反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染以及运动等有关，常在夜间和（或）清晨发作或加剧。

（2）发作时在双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

（3）上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解。

（4）除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。

（5）临床表现不典型者（如无明显喘息或哮鸣音），应至少具备以下1项：①支气管激发试验或运动激发试验阳性；②证实存在可逆性气流受限：a.支气管舒张试验阳性：吸入速效β_2受体激动剂[如沙丁胺醇(salbutamol)]后15分钟第一秒用力呼气量(FEV_1)增加≥12%或b.抗哮喘治疗有效：使用支气管舒张剂和口服（或吸入）糖皮质激素治疗1～2周后，FEV_1增加≥12%；c.最大呼气流量（PEF）每日变异率（连续监测1～2周）≥20%。

符合第（1）～（4）条或第（4）、（5）条者，可以诊断为哮喘。

2. 咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma）诊断标准

（1）咳嗽持续＞4周，常在夜间和（或）清晨发作或加重，以干咳为主；

（2）临床上无感染征象，或经较长时间抗生素治疗无效；

（3）抗哮喘药物诊断性治疗有效；

（4）排除其他原因引起的慢性咳嗽；

（5）支气管激发试验阳性和（或）PEF每日变异率（连续监测1～2周）≥20%；

（6）个人或一、二级亲属特应性疾病史，或变应原检测阳性。

以上1～4项为诊断基本条件。

主要的鉴别诊断包括：

1. 毛细支气管炎　此病多见于1岁内小婴儿，冬春两季发病较多。也有呼吸困难和喘鸣音，但起病较缓，支气管扩张剂无显著疗效。病原为呼吸道合胞病毒，其次为副流感病毒3型。

2. 气管、支气管异物　有突然剧烈呛咳病史，可出现持久或间断的哮喘样呼吸困难，并随体位变换加重或减轻。一般异物多数阻塞在气管或较大支气管，以吸气困难为主要表现，异物若在一侧气管内，喘鸣音及其他体征仅限于患侧，有时尚可听到特殊拍击音，既往无喘息反复发作病史。经X胸透可见纵隔摆动，支气管镜检查不但可明确诊断，还可取出异物。

引起喉鸣和喘鸣的非哮喘原因见表12-8。

表12-8 引起喉鸣和喘鸣的非哮喘原因

畸形	恶性肿瘤
心血管畸形（如血管环）	内部的因素
气道畸形（如蹼、囊肿、血管瘤、软化、狭窄）	支气管异物
食道畸形（如肠源性囊肿）	肿瘤（罕见）
炎症	胸腔外气道疾病
气管炎	喉炎
毛细支气管炎	会厌炎
支气管扩张	声带麻痹
囊性纤维化	咽后壁脓肿
气道受压	扁桃体周围脓肿
外部的因素	喉软骨软化病
食管异物	息肉
肿大淋巴结	腺样体肥大

【治疗】

（一）治疗原则 坚持长期、持续、规范、个体化的治疗原则。①发作期：快速缓解症状、抗炎、平喘；②缓解期：长期控制症状、抗炎、降低气道高反应性、避免触发因素、自我保健。

（二）治疗目标 ①尽可能控制消除哮喘症状（包括夜间症状）；②使哮喘发作次数减少，甚至不发作；③肺功能正常或接近正常；④能参加正常活动，包括体育锻炼；⑤ β_2激动剂用量最少，乃至不用；⑥所用药物副作用减至最少，乃至没有；⑦预防发展为不可逆性气道阻塞。

哮喘发作的治疗流程见表12-9。

哮喘发作的治疗，首先对哮喘的严重程度进行判断，见表12-10。

（三）阶梯治疗方案 任何年龄患儿治疗方案的确定，均要根据平时病情轻重程度而定，由适合于初始病情严重程度的那一级开始，之后根据病情变化及治疗反应随时进行调整。每1～3月审核一次治疗方案，若哮喘控制3个月以上时，可逐步降级治疗。若未能控制，要立即升级治疗，但首先应审核患儿用药技术、是否遵循用药方案、如何避免变应原和其他触发因素等。此即支气管哮喘的阶梯治疗方案。

（四）吸入治疗 是目前治疗哮喘最好的方法，见图12-22。吸入药物以较高浓度迅速到达病变部位，因此起效迅速，且所用药物剂量较小，即使有极少量药物进入血液循环，也可在肝脏迅速灭活，全身不良反应较轻，故应大力提倡。

＜2岁用气流量≥6L/min的氧气或压缩空气（空气压缩泵）作动力，通过雾化器吸入药物；也可采用有活瓣的面罩储雾罐（spacer）及压力式定量气雾装置（metered dose inhaler， MDI）。2～5岁除应用雾化溶液吸入外亦可采用有活瓣的储雾罐辅助吸入。5～7岁除上法外，亦可用旋碟式吸入器（diskhaler）、涡流式吸入器（tuberhaler）或旋转式吸入器（spinhaler）吸入干粉剂。＞7岁：已能使用MDI，也可用干粉剂或有活瓣的储雾罐吸入。

（五）哮喘常用药物

1. 糖皮质激素 糖皮质激素是最有效的抗炎药物。常用的有3种：丙酸倍氯米松、丁地去炎松及丙酸氟替卡松。吸入用药：具有较强的呼吸道局部抗炎作用，用于哮喘发作的预防。通常需要连续、规则吸入1周后方能奏效，因此在哮喘急性发作时应与吸入β_2激动剂或茶碱类合用。轻-中度以上的哮喘需长期吸入糖皮质激素治疗。安全剂量为每日200～400μg，年长儿可短期用至每日600～800μg。局部不良反应为口咽部念珠菌感染、声音嘶哑、或上呼吸道不适，吸药时加用储雾罐、吸药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。口服用药：急性发作病情较重的患儿应早期口服糖皮质激素，以防病情恶化，使用半衰期短的糖皮质激素，可用泼尼松（prednisone）1～7

表12-9　哮喘发作的治疗流程

初始评估

- 病史、体格检查（听诊、辅助呼吸肌使用、心率、呼吸频率、PEF或FEV1、血氧饱和度、极重病人测动脉血气，以及其他必要的检查）

↓

初始治疗

- 通常用雾化器吸入短效$β_2$激动剂，1小时内每20分钟1次剂量
- 吸氧以达到血氧饱和度≥90%（儿童为95%）
- 如无即刻反应，或病人近期口服皮质激素片剂或糖浆，或为严重发作，则给予全身性皮质激素
- 治疗发作中禁用镇静剂

↓

重新评估

体检、PEF、血氧饱和度，其他必要的检查

↓

中度发作

- PEF达60%～80%预计值或个人最佳值
- 体格检查：中度症状，使用辅助呼吸肌
- 每60分钟要吸入短效$β_2$激动剂
- 考虑使用皮质激素
- 在有改善的情况下，继续治疗1～3小时

重度发作

- PEF＜60%预计值或个人最佳值
- 体格检查：在休息时出现重度症状，胸部凹陷
- 病史：高危病人
- 在初始治疗后无改善
- 每小时或持续吸入短效$β_2$激动剂±吸入抗胆碱能药物
- 全身性皮质激素
- 考虑皮下、肌肉或静脉给予$β_2$激动剂

↓

反应良好

- 在最后一次治疗后反应持续60分钟
- 体格检查：正常
- PEF＞70%
- 无窘迫感
- 血氧饱和度＞90%（儿童95%）

↓

回家处理

- 继续给予吸入$β_2$激动剂治疗
- 对大多数病例考虑给予口服皮质激素片剂或糖浆
- 病人的教育：
  正确用药
  复核行动计划
  抓紧医疗随访

1～2小时内反应不完全

- 病史：高危病人
- 体格检查：轻至中度症状
- PEF＞50%，但＜70%
- 血氧饱和度无改

↓

需要收住医院

- 吸入型$β_2$激动剂±抗胆碱能药物
- 全身性皮质激素
- 吸氧
- 考虑静点氨茶碱
- 监测PEF，血氧饱和度、脉搏及茶碱血药浓度

1小时内反应不好

- 病史：高危病人
- 体格检查：重度症状、嗜睡、意识模糊
- PEF＜30%
- PCO_2＞45mmHg
- PO_2＜60mmHg

↓

需要收住监护病房

- 吸入型$β_2$激动剂±抗胆碱能药物
- 吸入型皮质激素
- 考虑皮下、肌肉或静脉给予$β_2$激动剂
- 吸氧
- 考虑静点氨茶碱
- 考虑气管插管和机械通气

改善 → **出院**

- 如PEF＞70%预计值或个人最佳值，维持用片剂或糖浆/吸入型药物

无改善 → **住监护病房**

- 如在6～12小时内无改善

表12-10　哮喘发作的严重度

参　数	轻　度	中　度	重　度	急性呼吸暂停
呼吸急促	走路时 可以平卧	说话时 婴儿啼哭 无力、短暂，喂食困难，喜坐位	休息时 婴儿停止进食 前弓位	
谈话	能成句	成短语	单字	
激惹	可能出现激惹	经常出现激惹	经常出现激惹	嗜睡或意识模糊
呼吸频率	增快	增快	常 > 30/分	
三凹征	一般没有	通常有	通常有	胸腹矛盾呼吸
喘息	中度，常仅在呼气末出现	响亮	通常响亮	无喘息
脉搏/分	< 100	100 ~ 120	> 120	心动过缓
初始吸入支气管扩张剂后PEF占预计值或个人最佳值的%	大于80%	近似于60% ~ 80%	< 预计值或个人最佳值的60%（100L/分成人）或作用持续时间 < 2小时	
PaO_2（吸入空气）和/或$PaCO_2$	正常 通常不需要检查 < 45mmHg	> 60mmHg < 45mmHg	< 60mmHg 可能有发绀 > 45mmHg， 可能出现呼吸衰竭	
SaO_2%（吸入空气）	> 95%	91% ~ 95%	< 90%	

年幼儿童较成人及青年人更容易出现高碳酸血症（肺换气不足）

清醒儿童呼吸频率	
年龄	正常频率
< 2月	< 60/分
2 ~ 12月	< 50/分
1 ~ 5岁	< 40/分
6 ~ 8岁	< 30/分

儿童的正常脉搏频率范围
婴幼儿2 ~ 12月：正常频率 < 160/分
学龄前儿1 ~ 2岁：正常频率 < 120/分
学龄儿童2 ~ 8岁：正常频率 < 110/分

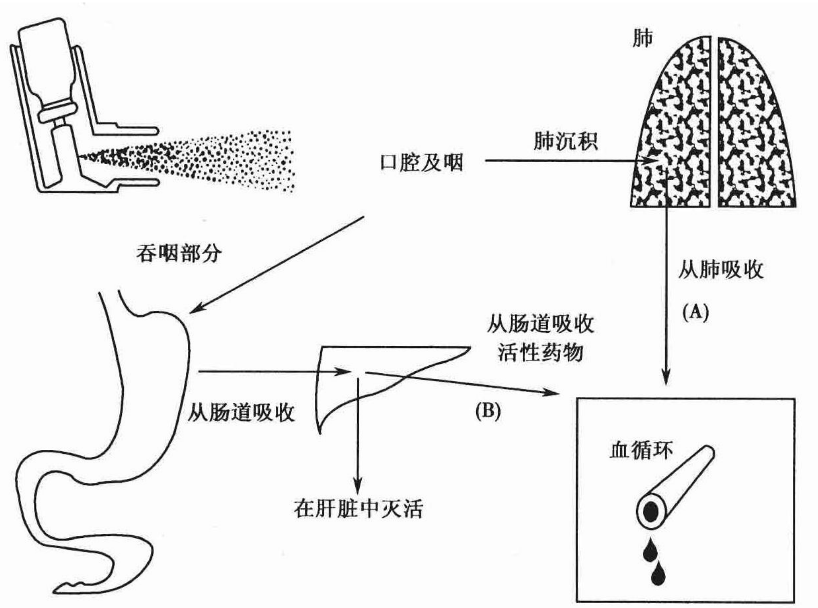


图12-22　吸入药物的代谢途径

日，每日1～2mg/kg一般不超过每日30mg，分2～3次服。静脉用药：严重哮喘发作时应及早通过静脉给予琥珀酸氢化可的松或氢化可的松，每次5～10mg/kg，或甲基氢化泼尼松（甲基强的松龙）每次1～2mg/kg，每日2～3次，但注射后4～6小时才能起效，因此应尽早用药并同时给予支气管舒张剂。极严重病例需在短期内（3～5日）使用较大剂量糖皮质激素，最好应用琥珀酸氢化可的松或甲基氢化泼尼松。

2. 肥大细胞膜稳定剂　色甘酸钠（disodium cromoglycate）是一种非糖皮质激素类抗炎制剂，可抑制IgE诱导的肥大细胞释放介质。吸入用药用于预防哮喘发作，也可预防运动、冷空气等引起的急性气道收缩及季节性哮喘发作。MDI每次5～10mg，每日3～4次。

3. 白三烯受体拮抗剂　是新一代非糖皮质激素类抗炎药物，如孟鲁司特。通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯受体的拮抗，抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放出的半胱氨酰白三烯的致喘和致炎作用，产生轻度支气管扩张和减轻变应原、运动等诱发的支气管痉挛作用，并具有一定程度的抗炎作用。在哮喘治疗中，2006年GINA方案中以及2008年修订的我国儿童哮喘防治指南，白三烯受体拮抗剂可作为2级治疗的单独用药或2级以上治疗的联合用药。

4. β_2激动剂　可舒张气道平滑肌，增加黏液纤毛清除功能，调节肥大细胞、嗜碱粒细胞介质的释放。吸入用药：短效β_2激动剂，如沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutaline），通过气雾剂或干粉剂吸入，5～10分钟即可见效，维持4～6小时。多用于治疗哮喘急性发作或预防运动性哮喘，应按需使用。若需增加每天使用短效β_2激动剂的次数、剂量才能控制病情，提示哮喘加重，此时切忌过分或盲目增加次数。过量使用可引起危及生命的心律失常，甚至猝死。新一代长效β_2激动剂salmeterol和formoterol，吸入后药物作用持续8～12个小时，适用于防治夜间和清晨哮喘发作和加剧者，主要与吸入性糖皮质激素联合使用作为控制治疗。急性发作患儿因呼吸困难不能有效使用MDI或干粉剂时，可用溶液以氧气或空气压缩泵为动力，雾化吸入给药。

口服用药：口服短效β_2激动剂在服药后15～30分钟起效。其缓释型及控释型制剂疗效维持时间较长，用于防治反复发作性哮喘和夜间哮喘。

5. 茶碱　茶碱具有舒张支气管平滑肌、强心、利尿、扩张冠状动脉作用，此外还可兴奋呼吸中枢和呼吸肌，还具有抗炎和免疫调节作用，为常用平喘药物。

口服用药：常用的有氨茶碱和控释型茶碱，用控释型茶碱昼夜血液浓度稳定，作用持久，尤其适用于控制夜间哮喘发作。茶碱与糖皮质激素，抗胆碱药合用具有协同作用。但需慎与口服β_2激动剂联合应用。因易诱发心律失常，如欲两药合用应适当减少剂量。

静脉用药：用于哮喘急性发作。24小时内未用过氨茶碱者，首次剂量3～5mg/kg加入5%葡萄糖溶液30ml中，20～30分钟内静脉滴注。重症病例继以0.6～0.9mg/(kg·h)维持；如不维持给药，每6小时可重复给原量一次。<2岁或6小时内用过茶碱者，首剂应减半。务须注意药物浓度不能过高，滴注速度不能太快，以免引起不良反应，用输液泵可确保安全。

茶碱的不良反应包括恶心、呕吐、心动过速、心律失常、血压下降，重者可抽搐乃至突然死亡。有效安全的血浓度应保持在5～15μg/ml，若>20μg/ml，则不良反应明显增多。

6. 抗胆碱药　吸入抗胆碱药物，如溴化异丙托品，可阻断节后迷走神经传出支，通过降低迷走神经张力而舒张支气管，其舒张支气管的作用较β_2激动剂弱，起效也较缓慢，可与β_2激动剂联合吸入。

7. 特异性免疫治疗　在无法避免接触过敏原或药物治疗无效时，可考虑针对过敏原进行特异性免疫治疗。如用花粉或尘螨提取物作脱敏治疗。

8. 免疫调节剂　因反复呼吸道感染诱发喘息发作者可酌情加用。

9. 中药　急性发作期要辨证施治。缓解期用健脾、补肾等扶正。

（六）缓解期的处理

病情缓解后应继续吸入维持量糖皮质激素，至少6个月～2年或更长时间。

第八节　儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

睡眠呼吸障碍是指睡眠过程中出现的呼吸障碍，包括睡眠呼吸暂停综合征、低通气综合征、上气道阻力综合征、慢性肺部及神经肌肉疾患引起的有关睡眠呼吸障碍等。

睡眠呼吸暂停综合征是指睡眠中口、鼻气流停止，分为中枢性睡眠呼吸暂停综合征（central sleep apnea syndrome，CSAS）、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea syndrome，OSAS）和混合性三类。中枢性呼吸暂停指口鼻气流停止，不伴有呼吸运动；阻塞性呼吸暂停指口鼻气流停止，但存在呼吸运动；混合性呼吸暂停指阻塞性呼吸暂停伴随中枢性呼吸暂停。以下主要介绍阻塞性睡眠呼吸暂停。

【病理生理】 正常人睡眠分非快速眼动睡眠期（non-rapid eye movement，NREM），包括Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期及快速眼动睡眠期（rapid eye movement，REM）。正常人睡眠开始后肌肉张力降低，且随睡眠加深而加重，Ⅳ期睡眠时其肌肉张力只有清醒状态下的20%～30%，REM期最为严重。REM期的显著特征是呼吸不规律，肋间肌活动度降低，导致低通气。REM期与清醒状态下相比每分通气量、潮气量均明显降低。

OSAS的发病机制主要是由于上气道解剖上的狭窄和呼吸控制功能失调。使上气道开放的力量主要是咽扩张肌的张力，包括颏舌肌及腭帆张肌。睡眠时，尤其在REM期，咽扩张肌张力均明显降低，加上咽腔本身的狭窄，使其容易闭合，发生OSAS。

反复发作的低氧血症和高碳酸血症可导致神经调节功能失衡，儿茶酚胺、肾素-血管紧张素、内皮素分泌增加，内分泌功能紊乱，血液动力学改变，微循环异常等，引起组织器官缺血缺氧，导致多器官功能损害，特别是对心、肺、脑血管损害；可以引起高血压、肺动脉高压、夜间心律失常、心力衰竭等。脑功能损害可以表现为白天乏力、困倦、记忆力下降，甚至智力低下等。

【病因】 OSA.S病因包括解剖因素，先天性疾病及其他因素（表12-11）。多数儿童OSAS是由于腺样体和扁桃体肥大引起的，它们是引起儿童OSAS的最常见病因。婴儿OSAS中，阻塞部位52%在上腭，48%在舌后。

【临床表现】 儿童睡眠呼吸暂停主要临床表现见表12-12。成人OSAS常表现为白天嗜睡、疲乏，但儿童却往往以活动增多为主要表现，同时伴有语言缺陷、食欲降低和吞咽困难、经常出现非特异性行为困难，如不正常的害羞、发育延迟、反叛和攻击行为等。其他白天症状有：张口呼吸，晨起头痛，口干，思维混乱或易激惹；学龄儿童则表现为上课注意力不集中，白日梦，乏力，打瞌睡，学习成绩下降。夜间最显著的症状是打鼾。

体征包括：呼吸困难，鼻扇、肋间和锁骨上凹陷，吸气时胸腹矛盾运动；夜间出汗（局限于颈背部，特别是婴幼儿）。家长可能注意到患儿夜间不愿盖被、出现呼吸暂停，典型睡眠姿势为俯卧位，头转向一侧，颈部过度伸展伴张口，膝屈曲至胸。

有些颅面特征往往提示睡眠呼吸障碍的存在，如小下颌、下颌平面过陡、下颌骨后移、长脸、高硬腭或/和长软腭。

并发症：高血压、肺水肿、肺心病、心律失常、充血性心力衰竭、呼吸衰竭，甚至婴儿猝死综合征。

【辅助检查及诊断】

1. 多导睡眠图（polysomnography，PSG）　被认为是诊断睡眠呼吸障碍的金标准。Marcus等指出，1岁以上儿童阻塞性睡眠呼吸暂停的诊断标准为：每小时睡眠中阻塞性睡眠呼吸暂停次数≥1次，伴有$SaO_2 < 92\%$。呼气末二氧化碳分压（end-tidal Pco_2，$PETco_2$）被认为在婴幼儿睡眠呼吸障碍的诊断中至关重要，儿童病人$PETco_2 > 53mmHg$，或60%以上的睡眠时间中$PETco_2 > 45mmHg$为异常。

表12-11　儿童OSAS病因

解剖因素	先天因素
上呼吸道	尖头并指（趾）畸形
鼻中隔偏移	猫叫综合征
鼻息肉	颅面骨发育不全
鼻甲肥大	唐氏综合征
后鼻孔狭窄或闭锁	纳赫尔面骨不全综合征
巨舌	比埃洛宾综合征
腺样体或扁桃体肥大	肥胖通气不良综合征
小下颌	特雷彻科林综合征
上颌寄生胎	胰腺囊性纤维化
颞下颌关节强直	粘多糖病
下呼吸道	少年类风湿性关节炎
喉气管蹼	脑瘫
气管闭锁	希阿利畸形
气管内损伤	颅底畸形
气管外压迫（甲状腺肿）	小颅面
喉气管软化	
其他	肿瘤
肥胖	家庭因素
神经肌肉疾病	胃食道反流
过敏性鼻炎	

表12-12　儿童OSAS症状

白天症状	夜间症状
行为困难	张口呼吸
活动增多	打鼾
不正常的害羞	出汗
上课注意力不集中	睡眠不安
学习成绩下降	流涎
反叛或攻击行为	磨牙
发育延迟	梦游
语言缺陷	继发夜间遗尿
吞咽困难	噩梦
食欲下降	夜晚恐惧
生长困难	
白天睡眠或瞌睡	
晨起头痛	
张口呼吸	

全夜多导睡眠图应夜间连续监测6～7小时以上，包括脑电图、眼动电图、下颌肌电图、腿动图和心电图，同时应监测血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压、胸腹壁运动、口鼻气流、鼾声等，血压、食管pH值或压力等为可选择监测项目。

美国胸科协会推荐多导睡眠图用于以下情况：

（1）鉴别良性或原发性打鼾（不伴有呼吸暂停、低通气或心血管、中枢神经系统表现，很少需

要治疗的打鼾）。

（2）评价儿童（特别是打鼾儿童）睡眠结构紊乱，白天睡眠过多，肺心病，生长困难，不能解释的红细胞增多。

（3）睡眠期间显著的气流阻塞。

（4）确定阻塞性呼吸是否需要外科治疗或是否需要监测。

（5）喉软骨软化病人睡眠时症状恶化或生长困难或伴有肺心病。

（6）肥胖病人出现不能解释的高碳酸血症、长期打鼾、白天高度嗜睡等。

（7）镰形细胞贫血病人出现OSAS表现。

（8）既往被诊断为OSAS，而有持续打鼾或其他相关症状。

（9）持续正压通气时参数的设定。

（10）监测肥胖OSAS病人治疗后体重下降是否引起OSAS严重程度的改善。

（11）重症OSAS病人治疗后随诊。

（12）多次小睡潜伏期试验（multiple sleep latency test，MSLT）前。

国际上儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的PSG标准尚未完全统一。目前较为公认的标准是每夜睡眠过程中呼吸暂停/低通气指数（apnea/hypopnea index，AHI）大于5或阻塞性呼吸暂停指数（obstructive apnea index，OAI）大于1。但美国睡眠研究会在2005年发表的第二版《国际睡眠疾病分类》中提出，儿童OSAS的PSG标准应是AHI大于1。不过，书中同时指出，由于各个研究中低通气的定义不同、且缺乏正常儿童低通气的范围，此标准还有待进一步研究确定。在成人，每次呼吸暂停或低通气持续的时间需大于10秒方能认为是一次呼吸事件，但儿童呼吸频率较成人快，且不同年龄呼吸频率不同，因而在儿童，较为通用的标准是持续大于或等于两个呼吸周期的呼吸暂停和低通气即为一次呼吸事件。

2. 自动持续气道正压系统　有诊断和治疗两个模式。诊断时不监测脑电图、眼动电图、肌电图、心电图，仅监测胸腹呼吸运动、经鼻气流和血氧饱和度，可同步监测显示呼吸暂停、鼾声、上气道阻力。

3. 静电荷敏感床　这种方法是在标准泡沫床垫下面设置一静电负荷层及运动传感器，患者睡在床上，只需一个血氧饱和度而不贴任何电极，其原始运动信号被前置放大和频率滤过后分别进入下面三个导联，并根据呼吸阻力增加的模式将OSAS患者分为四种周期性呼吸，目前这种方法主要用于初筛阻塞性和中枢性睡眠呼吸暂停及伴有上气道阻力增高的重症打鼾。

OSAS的诊断应结合临床表现、体检及实验室检查结果。病史应特别注意睡眠方面的情况，如睡眠的环境、时间、姿势、深睡状态、憋醒、打鼾、喘息等，体检时应注意颅面部结构、舌、软硬腭的位置、悬雍垂的大小、长度，颈部有无肿大淋巴结、肿瘤及全面的神经系统检查。

【治疗】　儿童睡眠呼吸障碍的治疗分为四类：

（1）外科治疗：腺样体、扁桃体切除，或其他颅面手术。

（2）持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）。

（3）保守治疗：包括观察、体位治疗、肥胖病人的减肥等。

（4）内科治疗：吸氧、药物治疗。

（申昆玲）

第十三章　循环系统疾病

第一节　小儿心血管系统解剖生理特点及检查方法

一、心脏的胚胎发育

胚胎早期三周左右由胚胎腹面咽喉下部的两侧的原始基所形成的两个血管源性管状结构在胚胎中轴两侧向中线融合，形成了原始心管。胎龄22～24天，在一系列基因的调控下，心管先后发生四个收缩环和相应的四个膨大部分，由头至尾，形成了动脉干、心球、心室、心房与静脉窦等结构，与此同时心管发生扭转，心球转至右尾侧位，心管逐渐扭曲旋转，心室的扩展和伸张较快，因此渐渐向腹面突出，这样使出自心球、原来处于心管前后两端的动脉总干和静脉窦都位于心脏的前端。心脏的流入及排出孔道并列在一端，四组瓣膜环也连在一起，组成纤维支架（图13-1）。

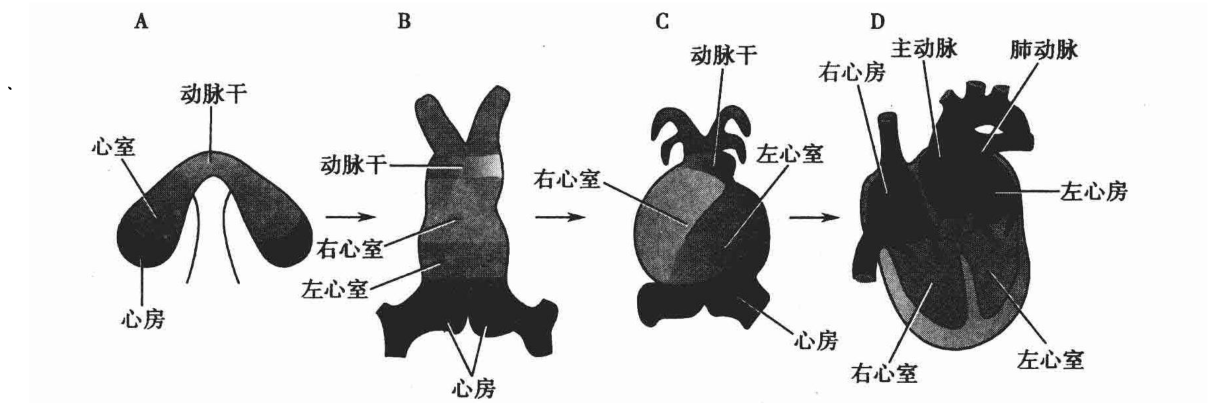


图13-1　胚胎早期由原始心管向四腔心的发育过程

心房和心室的最早划分为房室交界的背面和腹面长出一心内膜垫，背侧内膜垫与腹侧内膜垫相互融合成为中间的分隔结构，将房室分隔开。心房的左右之分起始于第三周末，在心房腔的前背部长出一镰状隔，名第一房隔，其下缘向心内膜垫生长，暂时未长合时所留孔道名第一房间孔。在第一房间孔未闭合前，第一房间隔的上部形成另一孔，名第二房间孔，这样使左右心房仍保持相通。至第五、六周，于第一房间隔右侧又长出一镰状隔，名第二房间隔，此隔在向心内膜垫延伸过程中，其游离缘留下一孔道，名卵圆孔，此孔与第一房间隔的第二房间孔，并非叠合而系上下相对。随着心脏继续成长，第一房间隔与第二房间隔渐渐接近而粘合，第二房间孔被第二房间隔完全掩盖，即卵圆孔处第一房间隔紧贴着作为此孔的帘膜，血流可由右侧推开帘膜流向左侧，反向时帘膜遮盖卵圆孔而阻止血液自左房流向右房（图13-2）。心室间隔的形成有三个来源：①肌膈，由原始心室底壁向上生长，部分地将左右二室分开；②心内膜垫向下生长与肌膈相合，完成室间隔；③小部分为动脉总干及心球分化成主动脉与肺动脉时的中隔向下延伸的部分。后两部分形成室间隔的膜部。室间隔发育过程中任何部分出现异常即可出现室间隔缺损，其中以室间隔膜周部缺损最常见。二尖瓣、三尖瓣分别由房室交界的左右侧及腹背侧心内膜垫及圆锥隔所组成。

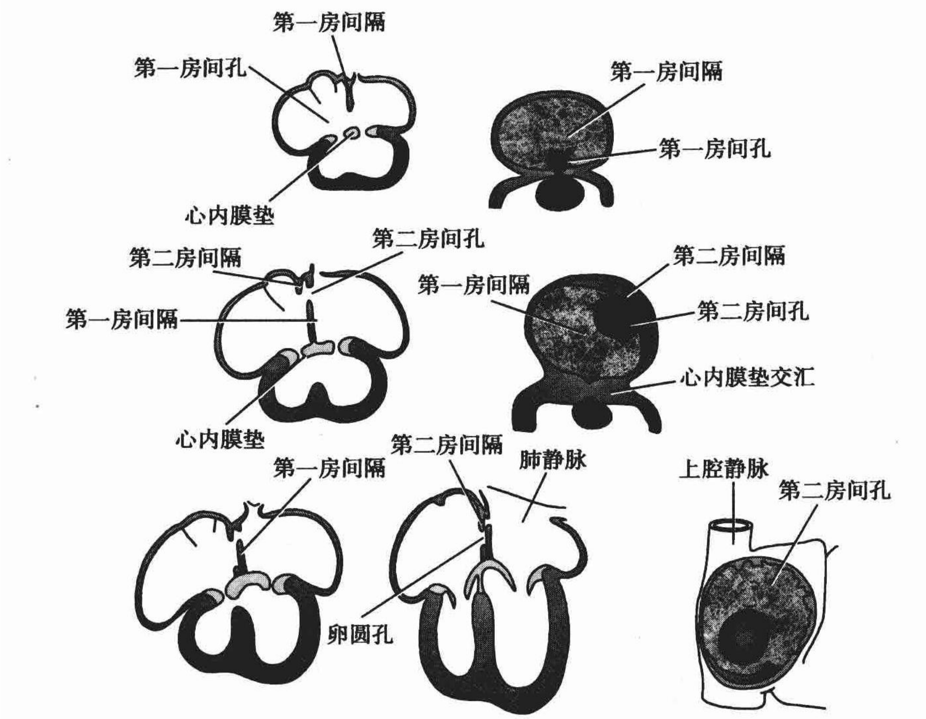


图13-2 胚胎心脏房间隔的发育过程

原始的心脏出口是一根动脉总干，在总干的内层对侧各长出一纵嵴，两者在中央轴相连，将总干分为主动脉与肺动脉（图13-3）。由于该纵隔自总干分支处成螺旋形向心室生长，使肺动脉向前、向右旋转与右心室连接，主动脉向左、向后旋转与左心室连接。如该纵隔发育遇障碍，分隔发生偏

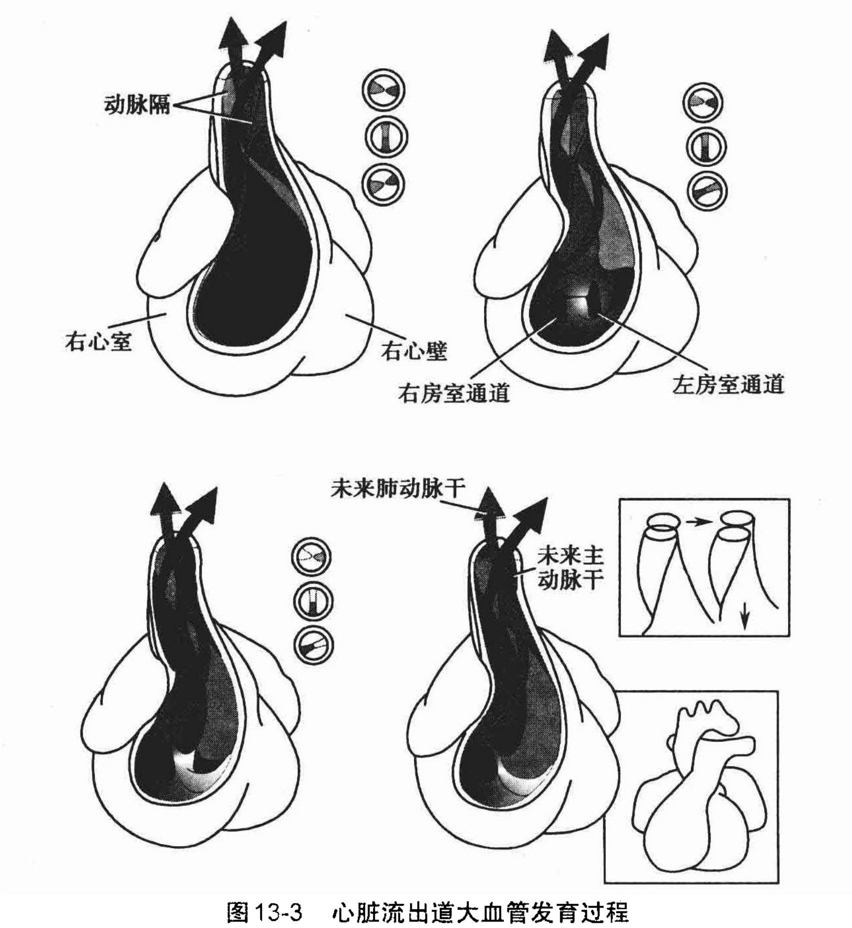


图13-3 心脏流出道大血管发育过程

差或扭转不全，则可造成主动脉骑跨或大动脉错位等畸形。

原始心脏于胚胎第2周开始形成后，约于第4周起有循环作用，至第8周房室间隔已完全长成，即成为四腔心脏。先天性心脏畸形的形成主要就是在这一时期。

二、胎儿新生儿循环转换

胎儿时期的营养和气体代谢是通过脐血管和胎盘与母体之间通过弥散方式而进行交换的。由胎盘来的动脉血经脐静脉进入胎儿体内，至肝脏下缘，约50%血流入肝与门静脉血流汇合，另一部分经静脉导管入下腔静脉，与来自下半身的静脉血混合，共同流入右心房。由于下腔静脉瓣的阻隔，使来自下腔静脉的混合血（以动脉血为主）入右心房后，约三分之一经卵圆孔入左心房，再经左心室流入升主动脉，主要供应心脏、脑及上肢；其余的流入右心室。从上腔静脉回流的、来自上半身的静脉血，入右心房后绝大部分流入右心室，与来自下腔静脉的血一起进入肺动脉。由于胎儿肺脏处于压缩状态，故肺动脉的血只有少量流入肺脏经肺静脉回到左心房，而约80%的血液经动脉导管与来自升主动脉的血汇合后，进入降主动脉（以静脉血为主），供应腹腔器官及下肢，同时经过脐动脉回至胎盘，换取营养及氧气（图13-4）。故胎儿期供应脑、心、肝及上肢的血氧量远远较下半身为高。右心室在胎儿期不仅要克服体循环的阻力，同时承担着远较左心室多的容量负荷。

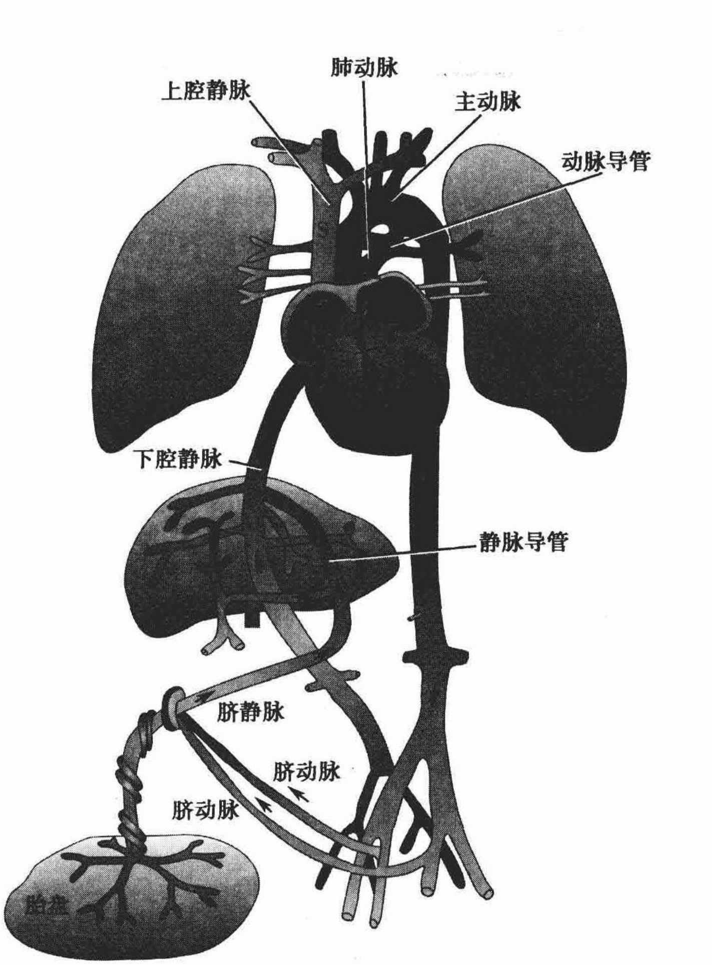


图13-4 胎儿血液循环示意图

出生后脐血管被阻断，呼吸建立，肺泡扩张，肺小动脉管壁肌层逐渐退化，管壁变薄并扩张，肺循环压力下降；从右心经肺动脉流入肺脏的血液增多，使肺静脉回流至左心房的血量也增多，左心房压力因而增高。当左心房压力超过右心房时，卵圆孔瓣膜先在功能上关闭，到出生后5～7个月，解剖上大多闭合。自主呼吸使血氧增高，动脉导管壁平滑肌受到刺激后收缩，同时，低阻力的胎盘循环由于脐带结扎而终止，体循环阻力增高，动脉导管处逆转为左向右分流，高的动脉氧分压加上出生后体内前列腺素的减少，使导管逐渐收缩、闭塞，最后血流停止，成为动脉韧带。足月儿约80%在生后24小时形成功能性关闭。约80%婴儿于生后3个月、95%婴儿于生后一年内形成解剖上关闭。若动脉导管持续未闭，可认为有畸形存在。脐血管则在血流停止后6～8周完全闭锁，形成韧带。

三、儿童心血管疾病体格检查方法

1. 一般表现 应从全身的评价开始，准确测量身高和体重。特别是对有无发绀、生长发育异常和呼吸困难的征象予以注意。有发绀者不仅体格发育落后，严重时智能发育也可受影响。患儿呼吸多急促，发绀在口唇、指（趾）甲床最明显，可有杵状指（趾），一般在发绀出现后几个月至一年逐渐形成。心力衰竭者肝脏增大，肝颈静脉回流征阳性并可有全身水肿。体格检查还应注意身体其

他部位有无伴同的先天畸形存在，如白内障、唇裂、腭裂、以及蜘蛛状指（趾）等。皮肤黏膜瘀点是感染性心内膜炎血管栓塞的表现，而皮下小结、环形红斑是风湿热的表现。

2. 全身检查 评价生长发育，注意特殊面容及全身合并畸形、精神状态、体位和呼吸频率。检查口唇、鼻尖、指（趾）端等毛细血管丰富部位有无发绀，青紫6个月～1年后，可出现杵状指（趾）。皮肤粘膜瘀点是感染性心内膜炎血管栓塞的表现；皮下小结、环形红斑是风湿热的主要表现之一。注意颈动脉搏动，肝颈回流征，肝脾大小、质地及有无触痛，下肢有无水肿。

3. 心脏检查

（1）望诊：心前区有无隆起，心尖搏动的位置、强弱及范围。心前区隆起者多示有心脏扩大，应注意与佝偻病引起的鸡胸相鉴别。正常<2岁的小儿，心尖搏动见于左第四肋间，其左侧最远点可达锁骨中线外1cm，5～6岁时在左第五肋间，锁骨中线上。正常的心尖搏动范围不超过2～3平方厘米，若心尖搏动强烈、范围扩大提示心室肥大。左心室肥大时，心尖搏动最强点向左下偏移；右心室肥大时，心尖搏动弥散，有时扩散至剑突下。心尖搏动减弱见于心包积液和心肌收缩力减弱。右位心的心尖搏动则见于右侧。消瘦者心尖搏动易见，而肥胖者相反。

（2）触诊：进一步确定心尖搏动的位置、强弱及范围，心前区有无抬举冲动感及震颤。左第5～6肋间锁骨中线外的抬举感为左室肥大的佐证，胸骨左缘第3～4肋间和剑突下的抬举感提示右室肥大。震颤的位置有助于判断杂音的来源。

（3）叩诊：可粗略估计心脏的位置及大小。

（4）听诊：注意心率的快慢、节律是否整齐，第一、二心音的强弱，是亢进、减弱还是消失，有无分裂，特别是肺动脉瓣区第二音（P2）意义更大。P2亢进提示肺动脉高压，而减弱则支持肺动脉狭窄的诊断；正常儿童在吸气时可有生理性P2分裂，P2固定性分裂是房间隔缺损的独特体征。杂音对鉴别先天性心脏病的类型有重要意义，需注意其位置、性质、响度、时相及传导方向。

4. 周围血管征 比较四肢脉搏及血压，如股动脉搏动减弱或消失，下肢血压低于上肢，提示主动脉缩窄。脉压增宽，伴有毛细血管搏动和股动脉枪击音，提示动脉导管未闭或主动脉瓣关闭不全等。

四、儿童心血管疾病的特殊检查

（一）普通X线检查 包括透视和摄片，透视可动态地观察心脏和大血管的搏动、位置、形态以及肺血管的粗细、分布，但不能观察细微病变。摄片可弥补这一缺点，并留下永久记录，常规拍摄正位片，必要时辅以心脏三位片。分析心脏病X线片时，应注意以下几点：

1. 摄片质量要求 理想的胸片应为吸气相拍摄，显示肺纹理清晰，对比良好，心影轮廓清晰，心影后的胸椎及椎间隙可见。

2. 测量心胸比值 年长儿应小于50%，婴幼儿小于55%，呼气相及卧位时心胸比值增大。

3. 肺血管阴影，是充血还是缺血，有无侧支血管形成。

4. 心脏的形态、位置及各房室有无增大，血管有无异位，肺动脉段是突出还是凹陷，主动脉结是增大还是缩小。

5. 确定有无内脏异位症 注意肝脏、胃泡及横膈的位置，必要时可拍摄增高电压（100～140kV）的高kV胸片，观察支气管的形态。

（二）心电图 心电图对心脏病的诊断有一定的帮助，特别对各种心律失常，心电图是确诊的手段。对心室肥厚、心房扩大、心脏位置及心肌病变有重要参考价值，24小时动态心电图及各种负荷心电图可提供更多的信息。有些先天性心脏病有特征性的心电图，如房间隔缺损的V1导联常呈不完全性右束支传导阻滞。在分析小儿心电图时应注意年龄的影响：

1. 年龄越小，心率愈快，各间期及各波时限较短，有些指标的正常值与成人有差别。

2. QRS综合波以右室占优势，尤其在新生儿及婴幼儿，随着年龄增长逐渐转为左室占优势。

3. 右胸前导联的T波在不同年龄有一定改变，如生后第一天，V1导联T波直立，4～5天后转

为倒置或双向。

（三）超声心动图　超声心动图是一种无创检查技术，不仅可以提供详细的心脏解剖结构信息，还能提供心脏功能及部分血流动力学信息，有以下几种。

1. M型超声心动图　能显示心脏各层结构，特别是瓣膜的活动，常用于测量心腔、血管内径，结合同步记录的心电图和心音图可计算多种心功能指标。

2. 二维超声心动图　是目前各种超声心动图的基础，可实时地显示心脏和大血管各解剖结构的活动情况，以及它们的空间毗邻关系。经食道超声使解剖结构显示更清晰，已用于心脏手术和介入性导管术中，进行监护及评估手术效果。

3. 多普勒超声　有脉冲波多普勒、连续波多普勒及彩色多普勒血流显像三种，可以检测血流的方向及速度，并换算成压力阶差，可用于评估瓣膜、血管的狭窄程度，估算分流量及肺动脉压力，评价心功能等。

4. 三维超声心动图　成像直观、立体感强、易于识别，较二维超声心动图可提供更多的解剖学信息；还可对图像进行任意切割，充分显示感兴趣区，为外科医师模拟手术进程与切口途径选择提供了丰富的信息，显示了极大的临床应用价值与前景。

（四）心导管检查　是先天性心脏病进一步明确诊断和决定手术前的一项重要检查方法之一，根据检查部位不同分为右心导管、左心导管检查两种。右心导管检查系经皮穿刺股静脉，插入不透X线的导管，经下腔静脉、右心房、右心室至肺动脉；左心导管检查时，导管经股动脉、降主动脉逆行至左心室。检查时可探查异常通道，测定不同部位的心腔、大血管的血氧饱和度、压力，进一步计算心输出量、分流量及血管阻力。通过肺小动脉楔入压测定可以评价肺高压病人的肺血管床状态，对左房入口及出口病变、左室功能等有一定意义。连续压力测定可评价瓣膜或血管等狭窄的部位、类型、程度。此外经心导管还可进行心内膜活检、电生理测定。

（五）心血管造影　心导管检查时，根据诊断需要将导管顶端送到选择的心腔或大血管，并根据观察不同部位病损的要求，采用轴向（成角）造影，同时进行快速摄片或电影摄影，以明确心血管的解剖畸形，尤其对复杂性先天性心脏病及血管畸形，心血管造影仍是主要检查手段。数字减影造影技术（DSA）的发展及新一代造影剂的出现降低了心血管造影对人体的伤害，使诊断更精确。

（六）放射性核素心血管造影　常用的放射性核素为99m-锝，静脉注射后，应用γ闪烁照相机将放射性核素释放的γ射线最终转换为点脉冲，所有的数据均由计算机记录、存储，并进行图像重组及分析。常用的心脏造影有初次循环心脏造影及平衡心脏血池造影。主要用于左向右分流及心功能检查。

（七）磁共振成像　磁共振成像（MRI）具有无电离辐射损伤、多剖面成像能力等特点，有多种技术选择，包括自旋回波技术（SE）、电影MRI、磁共振血管造影（MRA）及磁共振三维成像技术等。常用于诊断主动脉弓等血管病变，可很好地显示肺血管发育情况。

（八）计算机断层扫描　电子束计算机断层扫描（EBCT）和螺旋形CT已应用于心血管领域。对下列心脏疾病有较高的诊断价值：大血管及其分支的病变；心脏瓣膜、心包和血管壁钙化，心腔内血栓和肿块；心包缩窄、心肌病等。

第二节　小儿先天性心脏病概述

先天性心脏病（congenital heart disease，CHD）是指胎儿时期心脏血管发育异常而致的心血管畸形，是小儿最常见的心脏病。在1000个出生存活的婴儿中，发生本病者约6～8名。据上海市杨浦和徐汇两个区的调查，婴儿出生后一年内先天性心脏病的发病率为6.87‰。中国每年大约有15万新生婴儿患有各种类型的CHD。近三十多年来，由于心导管检查、心血管造影术及超声心动图等的应用，以及在低温麻醉和体外循环下心脏直视手术的发展，使许多常见的先天性心脏病得到准

确的诊断，多数获得彻底根治；部分新生儿时期的复杂心脏畸形如大动脉错位和主动脉缩窄等，及时明确诊断后也可手术治疗。先天性心脏病的预后已大为改观。

心血管畸形的发生主要由遗传和环境因素及其相互作用所致。据目前了解，由单基因和染色体异常所导致的各类先天性心脏病约占总数的15%左右（表13-1）。如：患21三体综合征的病人，40%合并有心血管畸形且以房室间隔缺损为最多见；13、15和18三体综合征大多合并室间隔缺损、房间隔缺损和动脉导管未闭等畸形；在动脉单干、肺动脉狭窄和法洛四联症等多种畸形中80%存在第22对染色体长臂11带区缺失。主动脉瓣上狭窄可能与Elastin基因突变有关；马凡综合征与Fibrillin基因有关等。但多数先天性心脏病目前仍认为由多基因和环境因素共同作用所致，与心血管畸形相关性较强的因素主要为：①早期宫内感染，如风疹、流行性感冒、

表13-1　与先天性心脏、血管病变相关的遗传位点

分类	疾病	染色体定位	基因/蛋白
心肌	肥厚性心肌病	14q1	β心肌重链肌球蛋白
		15q2	α原肌球蛋白
		1q31	肌钙蛋白T
		11p13-q13	心肌耦联蛋白-C
		12q28	心肌轻链慢蛋白
		19p21	心室轻链慢蛋白
		19p13.2-19q13.2	心脏肌球蛋白-1
	肥厚性心肌病伴W-P-W综合征	7q3	未知
	原发性扩张性心肌病	p21	肌细胞增强蛋白
		Xp28	G4.5
		1q32	未知
		1p1-1p1	未知
		2q31	未知
		3p22-25	未知
		10q21-28	未知
		15q14	未知
血管	马方综合征	15q21	Fibrillin-1
	家族性SVAS	7q11	Elastin
	William综合征	7q11	Elastin
节律	长QT间期综合征	11p15	KVLOT1
		7q35-q36	HERG
		3p21-p24	SCN5A
		21	KCNE1
		4q25-q27	未知
	完全性房室传导阻滞	19q13	未知
	家族性心房颤动	10q22-q24	未知
	家族性心室颤动	3p23	SCN5A
结构异常	Holt-Oram综合征	12q2	TBX5
	家族性房间隔缺损伴传导阻滞	5q35	NKX2.5（或CSX）
	DiGeorge综合征	22q11	未知
	家族性肺静脉异位回流	4p13-q12	未知
	房室间隔缺损伴21三体综合征	21q22	未知

腮腺炎和柯萨奇病毒感染等；②孕母有与大剂量的放射线接触和服用药物史（抗癌药、抗癫痫药物等）；③孕妇代谢紊乱性疾病（糖尿病、高钙血症等）；④引起子宫内缺氧的慢性疾病等；⑤妊娠早期酗酒、吸食毒品等。

虽然引起先天性心脏病的病因迄今尚未完全明确，但加强对孕妇的保健、特别是在妊娠早期积极预防病毒感染性疾病、避免与发病有关的一些高危因素，对预防小儿先天性心脏病具有重要意义。现在更可以在怀孕的早、中期通过胎儿超声心动图及染色体、基因诊断等手段在对先天性心脏病进行早期诊断、早期干预。

先天性心脏病的种类很多，临床上根据心脏左、右两侧及大血管之间有无血液分流分为三大类。

（1）左向右分流型（left-to-right shunt lesions）（潜伏发绀型）：正常情况下由于体循环压力高于肺循环，平时血液从左向右分流而不出现发绀。当剧哭、屏气或任何病理情况，致使肺动脉或右心室压力增高并超过左心压力时，则可使血液自右向左分流而出现暂时性发绀，故也称潜在发绀型，如室间隔缺损、动脉导管未闭和房间隔缺损等。

（2）右向左分流型（right-to-left shunt lesions）（发绀型）：某些原因（如右心室流出道狭窄）致使右心压力增高并超过左心，使血流经常从右向左分流。或者因大动脉起源异常使大量静脉血流入体循环，均可出现持续性发绀。此型中常见者有法洛氏四联症和大动脉错位等。

（3）无分流型（non-shunt lesions）：即心脏左、右两侧或动、静脉之间无异常通路和分流，如肺动脉瓣狭窄和主动脉缩窄等。

先天性心脏病的顺序分段诊断方法　根据著名临床解剖、病理学专家Van Praagh分段诊断方法及命名。该方法将心房、心室、大动脉（瓣膜水平）位置三段分别以字母表示，例如正常心脏可以为[S、D、S]即心房位置正常（S），右襻心室（D），大动脉位置正常（S），主动脉位于肺动脉右后方。镜像右位心时则为[I、L、I]即心房反位（I），左襻心室（L），大动脉反位（I），主动脉位于肺动脉左后方，以上各段连接均正常。心房位置正常，右襻心室，主动脉位于肺动脉右前与右心室连接的大动脉转位，为完全性大动脉转位[S、D、D]。

分段诊断概念对推动和提高先天性心脏病诊断和治疗水平发挥了非常重要的作用。分段诊断方法不仅对复杂性先天性心脏病的诊断是必要的，也应该作为所有先天性心脏病诊断的基础。

Van Praagh完整的先天性心脏病顺序分段诊断包括：心房位置、心室位置、房室连接、大动脉位置、心室大动脉连接，以及心脏位置及合并畸形的诊断等。正确判断心房、心室及大动脉的分布是顺序分段诊断的基础。

1. 心房位置判断　绝大部分正常人的右侧胸、腹腔器官在右侧，左侧器官在左侧。解剖右心房在右侧，解剖左心房在左侧，称为心房正常位（situs solitus，“S”）。少部分（< 1/6000 ~ 1/8000）人的内脏器官呈镜像反位。解剖右心房及肝脏等右侧的器官在左侧，解剖左心房及胃等左侧器官在右侧，称为心房反位（situs inversis “I”）。先天性心脏病患者中，约2% ~ 4%患者的胸腔、腹腔器官呈对称分布，此时二侧心房的形态特点相似，称为心房不定位（situs ambiguus，“A”）。若与解剖右心房相似，称为右心房对称位（right atrial isomerism），与解剖左心房相似称为左心房对称位（left atrial isomerism）。内脏器官呈对称分布的也称为内脏异位症（visceral heterotaxies）。右房对称位多伴无脾综合征，左房对称位多伴多脾综合征。

一般情况可以根据X线胸片上肝脏及胃泡位置确定心房位置正常或反位。内脏异位时大多数肝脏为居于中间呈水平位，少数仍可呈正常位置或反位。增高KV的X线胸片可显示支气管形态，右侧支气管的特点为自隆突至第一分支间的距离短，与经隆突的中轴线夹角小，而左侧支气管自隆突至第一分支间距离长，与经隆突中轴线的夹角大，左侧长度/右侧长度≤1.5为对称支气管的标准。一般认为根据支气管形态诊断心房位置较依据腹腔器官位置推测可靠。

窦房结位于上腔静脉与右心房连接处。P波除极向量有助于确定右心房的位置。心电图检查对心房反位诊断有价值，但不能肯定心房对称位的诊断。

二维超声心动图检查可显示腹腔大血管位置及连接关系，间接判断心房位置。

2. 心室位置判断　正常心脏的解剖右心室位于解剖左心室的右侧，以心室右襻（D-loop）表示。如果心室反位，即左心室位于右侧，右心室位于左侧则为心室左襻（L-loop）。

3. 大血管位置判断　主动脉与肺动脉在瓣膜及动脉干水平的相互位置关系与心室大动脉的连接关系并没有必然的联系，不能互相准确地推测。主动脉在肺动脉的右后方为正常位（situs solitus，“S”），主动脉在肺动脉的左后方为反位（situs inversis，“I”），其他尚有主动脉在肺动脉右侧（D），左侧（L），前方（A）等。主动脉干与肺动脉干的走行关系可为平行或螺旋状。不论右位或左位主动脉弓，弓的位置均在左、右肺动脉之上。

4. 房室连接诊断　当心房及心室的解剖性质及位置确定后，房室的连接关系即可确定。根据心房位置及心室襻类型相应确定房室连接一致和不一致。心房正常位，心室右襻者为房室连接一致，心房正常位，心室左襻者为房室连接不一致。

房室连接方式是描述房室交界处瓣膜、瓣环的解剖特点。有二侧开放的房室瓣、共同房室瓣、房室瓣闭锁和房室瓣骑跨等房室连接方式。

5. 心室大动脉连接诊断　心室大动脉连接有四种类型：

（1）连接一致：主动脉与左心室连接，肺动脉与右心室连接。

（2）连接不一致：主动脉与右心室连接，肺动脉与左心室连接。

（3）双流出道：主动脉、肺动脉均与同一心室腔连接。

（4）单流出道：可为共同动脉干，或一侧心室大动脉连接缺如（主动脉或肺动脉闭锁）。

6. 心脏位置　心脏在胸腔中的位置与心脏发育有关，特别是在心脏畸形时需要描述心脏位置和心尖指向。心脏的主要部分在左侧胸腔，心尖指向左侧称为左位心（levocardia），心脏主要部分位于右侧胸腔，心尖指向右侧，称为右位心（dextrocardia）。心房位置正常而呈右位心的也称孤立性右位心，心房反位而呈左位心的也称为孤立性左位心。心脏位于胸腔中部，心尖指向中线时称为中位心（mesocardia），很多复杂型先天性心脏病可呈中位心。

7. 合并心脏血管畸形　在绝大部分病例中，因为心脏、心房位置正常，房室连接及心室大动脉连接均正常，合并心脏血管的缺损和畸形为其主要的诊断内容。

第三节　几种常见的先天性心脏病

几种常见先天性心脏病的鉴别见表13-2。

表13-2　几种常见先天性心脏病的鉴别表

		房间隔缺损	室间隔缺损	动脉导管未闭	肺动脉瓣狭窄	法洛四联症
分类		左向右分流	同左	同左	无分流	右向左分流
症状		一般发育落后，乏力，活动后心悸、咳嗽、气短，晚期出现肺动脉高压时有青紫			轻者可无症状，重者活动后心悸、气短、青紫	发育落后，乏力，青紫（吃奶、哭叫时加重），蹲踞，可有阵发性昏厥
心脏体征	杂音部位	第2、3肋间	第3、4肋间	第2肋间	第2肋间	第2、3肋间
	杂音性质和响度	Ⅱ～Ⅲ级收缩期吹风样杂音，传导范围较小	Ⅱ～Ⅴ级粗糙全收缩期杂音，传导范围广	Ⅱ～Ⅳ级连续性机器样杂音，向颈部传导	Ⅲ～Ⅴ级喷射性收缩期杂音，向颈部传导	Ⅱ～Ⅳ级喷射性收缩期杂音，传导范围较广
	震颤	无	有	有	有	可有
	P_2	增强或亢进，分裂固定	增强或亢进	增强或亢进	减低，分裂	减低或亢进，单一

续表

		房间隔缺损	室间隔缺损	动脉导管未闭	肺动脉瓣狭窄	法洛四联症
X线表现	房室增大	右房、右室大	左、右室大，左房可大	左室大，左房可大	右室大，右房可大	右室大，心尖上翘呈靴形
	肺动脉段	凸出	凸出	凸出	明显凸出	凹陷
	肺野	充血	充血	充血	清晰	清晰
	肺门“舞蹈”	有	有	有	无	无
心电图		不完全性右束支传导阻滞，右室肥大	正常，左室或左、右室肥大	左室肥大，左房可肥大	右室、右房肥大	右室肥大

一、房间隔缺损

【概述】 房间隔缺损（atrial septal defect，ASD）约占先天性心脏病发病总数的10%左右，是小儿常见的先天性心脏病。根据解剖病变部位的不同，可分为三种类型：第一孔型（原发孔）缺损、第二孔型（继发孔）缺损和静脉窦型缺损。房间隔缺损可单独存在，也可合并其他畸形，较常见的为肺静脉异常回流、肺动脉瓣狭窄及二尖瓣裂缺等。

【病理生理】 房间隔缺损时左向右分流量取决于缺损的大小、两侧心室的相对顺应性和体、肺循环的相对阻力。新生儿及婴儿早期，由于左、右两侧心室充盈压相似，通过房间隔缺损的分流量受到限制，随着体循环压力的增高，肺阻力及右心室压力的降低，心房水平自左向右的分流增加。小型房间隔缺损，两心房压相差无几，分流量小；大型房间隔缺损时，左心房水平大量含氧量高的血流向右心房分流，右心房接受腔静脉回流血量加上左房分流的血量，导致右心室舒张期容量负荷过重，肺循环血流量可为体循环的2～4倍（图13-5）。小部分病例当分流量已超过肺血管床容量的限度，可产生肺动脉高压。

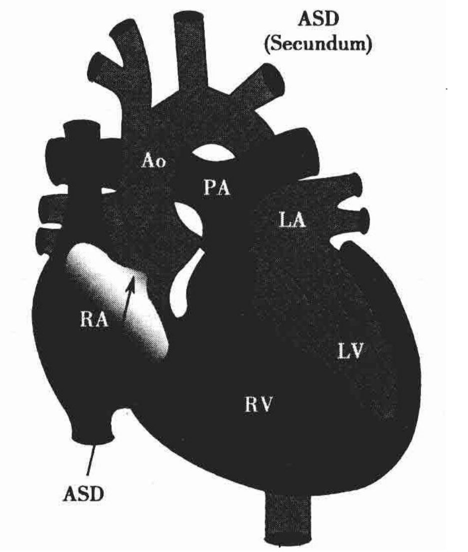


图13-5 房间隔缺损血流动力学改变示意图

【临床表现】

1. 症状 婴儿期房间隔缺损大多无症状。一般由常规体格检查或闻及杂音而发现此病。儿童期可表现为乏力，活动后气促易患呼吸道感染。大分流量病例可引体循环血量不足而影响发育，患儿体格较小、消瘦、乏力、多汗和活动后气促，并因肺循环充血而易患支气管炎或肺炎。当哭闹、患肺炎或心力衰竭时，右心房压力可超过左心房，出现暂时性右向左分流而呈现青紫。在成人可能发生心力衰竭和持续发绀。

2. 体征 心前区较饱满，右心搏动增强，心浊音界扩大。第一心音正常或分裂，主要由于二尖瓣关闭音增强所致。通过肺动脉瓣的血流增加，造成肺动脉瓣相对狭窄，胸骨左缘第2、3肋间产生收缩中期Ⅱ～Ⅲ级喷射性杂音。肺动脉瓣延迟关闭，产生不受呼吸的影响肺动脉瓣区第二心音固定分裂（fixed splitting of the 2nd heart sound）。分流量大时，通过三尖瓣的血流量增多，造成三尖瓣相对狭窄，胸骨左缘下方可闻及舒张期隆隆样杂音。肺动脉扩张明显或有肺动脉高压者，可在肺动脉瓣区听到第二音亢进和收缩早期喀喇音（early systolic click）。如同时合并二尖瓣脱垂，心尖可闻及全收缩期或收缩晚期杂音。

【辅助检查】

1. 心电图 电轴右偏，显示右心室肥大，右侧心前区联可有不完全右束枝传导阻滞，为rsR’型，

P-R间期可延长，可能为室上嵴肥厚和右心室扩张所致。少数可有P波高尖。如果电轴左偏，提示原发孔型房间隔缺损。

2. X线检查　右心房、右心室、肺动脉均可扩大，肺门血管影增粗（图13-6），搏动强烈，透视下可见肺动脉总干及分支随心脏搏动而一明一暗的“肺门舞蹈”征。原发孔型房缺二尖瓣有严重返流时，左房、左室扩大。

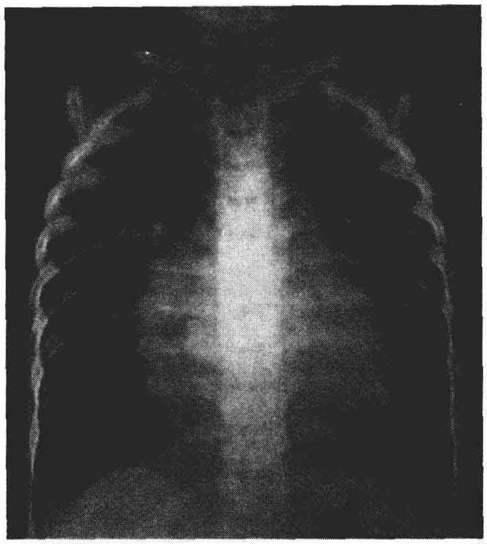


图13-6　房间隔缺损胸部X线正位片

3. 超声心动图　右心房、右心室、右室流出道扩大，室间隔与左心室后壁呈矛盾运动或室间隔于收缩期呈异常向前运动，均系右心室舒张期容量负荷过重所致。二维超声心动图可直接探测到房间隔缺损的部位及大小，通过叠加脉冲和彩色多普勒观察血流特点进一步明确诊断。大多数单纯房间隔缺损经超声心动图诊断后，无需心导管检查而可直接行矫治手术。

4. 心导管检查　当临床资料与诊断不一致，或怀疑有肺动脉高压存在，需做心导管检查。右心导管可发现右心房血氧含量较上、下腔静脉平均血氧高。导管可通过缺损经右心房进入左心房，还能了解肺动脉压力、阻力及分流大小。

【预后和并发症】　继发孔型房间隔缺损在儿童时都能较好地被耐受，通常到20岁左右才有症状。肺动脉高压、房性心律失常、三尖瓣或二尖瓣的关闭不全及心力衰竭是晚期的表现。感染性心内膜炎（infective endocarditis，IE）较少见。

【治疗】　单纯性房间隔缺损有明显临床症状或无症状但肺循环血流量为体循环血流量的1倍以上者，均应在2～6岁行手术修补治疗。婴儿症状明显或并发心力衰竭者可早期施行手术治疗。部分病人可通过心导管植入扣式双盘堵塞装置（Sideris）、蚌状伞（Cardio Seal）或蘑菇伞（Amplazer）关闭继发孔型房间隔缺损，目前适用于缺损直径 < 3.0～3.5cm，缺损周围有房间隔边缘，体重 > 8kg。近期效果良好，长期疗效有待随访观察。

二、室间隔缺损

【概述】　室间隔缺损（ventricular septal defect，VSD）是儿童先天性心脏病中最常见的类型，占总数的25%左右。室间隔缺损可单独存在，也可与心脏其他畸形并存，本节主要论及单纯性室间隔缺损。缺损可发生在室间隔任何部位，如：膜部、流出道、心内膜垫和肌部，但以膜部最常见。

【病理生理】　在胚胎第4～8周由心室间隔将原始心室分隔成左、右心室，室间隔包括圆锥间隔部、膜部室间隔及肌部室间隔，室间隔缺损是由于室间隔组成部分的发育不良或发育障碍所致。由于左心室的收缩压显著高于右心室，因此室间隔缺损时，分流方向为左室到右室，造成肺循环血流量增加。室间隔缺损的血液动力学改变与缺损大小及肺血管床状况有关。缺损小于0.5cm时，左向右分流量很小，可以无功能上的紊乱。中等大小的室间隔缺损（0.5～1.0cm）时，有明显的左向右分流，肺循环流量超过正常2～3倍，肺动脉压正常或轻度升高；大型的室间隔缺损，缺损达1cm以上，面积超过1/2主动脉内径，肺循环的血流量可为体循环的3～5倍，则分流量很大（图13-7）。随着病程进展，肺循环量持续增加，很高的压力冲向肺循环，使肺小动脉痉挛，产生动力型肺动脉高压，以后，渐渐引起继发性肺小动脉内膜增厚及硬化，形成阻力型肺动脉高压。此时，左向右分流量显著减少，继而呈现双向分流，甚至反向分流，临床上出现发绀，发展成为艾森曼格（Eisenmenger）综合征。

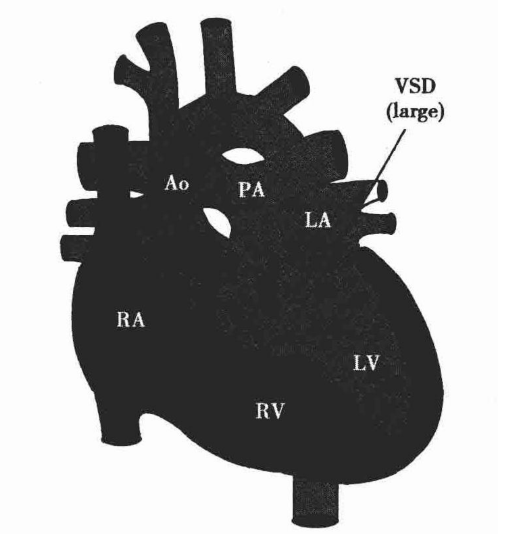


图 13-7 室间隔缺损血流动力学改变示意图

【临床表现】

1. 症状 室间隔缺损的临床表现取决于缺损的大小、肺动脉血流量和肺动脉压力。中型及大型室间隔缺损在新生儿后期及婴儿期即可出现症状。如喂养困难、吮乳时气急、苍白、多汗、体重不增、反复呼吸道感染，出生后半年内常发生充血性心力衰竭。

2. 体征 体检发现胸骨左缘下方响亮粗糙的全收缩期吹风样杂音，向心前区及后背传导，并有震颤，心尖部伴随较短的舒张期隆隆样杂音（反映分流量较大所致相对性二尖瓣狭窄）。随年龄增加，肺动脉第二音增强，提示肺动脉高压。当有明显肺动脉高压或艾森曼格综合征时，临床出现发绀，并逐渐加重，此时心脏杂音往往减轻，肺动脉第二音显著亢进。

小型室间隔缺损，多无临床症状。往往在体格检查时，因闻及胸骨左缘下方粗糙的全收缩期杂音伴震颤（thrill）而被诊断。

【辅助检查】

1. 心电图 小型室间隔缺损心电图属正常范围，而大型缺损为左、右心室合并肥大。

2. X线检查 小型室间隔缺损心肺X线检查无明显改变。大型室间隔缺损心影呈中度或中度以上增大，肺动脉段明显突出，肺血管影增粗，搏动强烈，左、右心室增大，左心房也大，主动脉影正常或较小，肺动脉高压（pulmonary hypertension）者以右心室增大为主（图 13-8）。

3. 超声心动图二维超声心动图 可以准确地探查室间隔缺损的部位、大小和数目，有助于识别膜周型、流出道（双动脉瓣下）和肌部等类型的室间隔缺损，结合叠加彩色多普勒心动图还可以明确分流方向、速度。在无肺动脉口狭窄的病例，尚可利用多普勒技术无创性估测肺动脉压力。

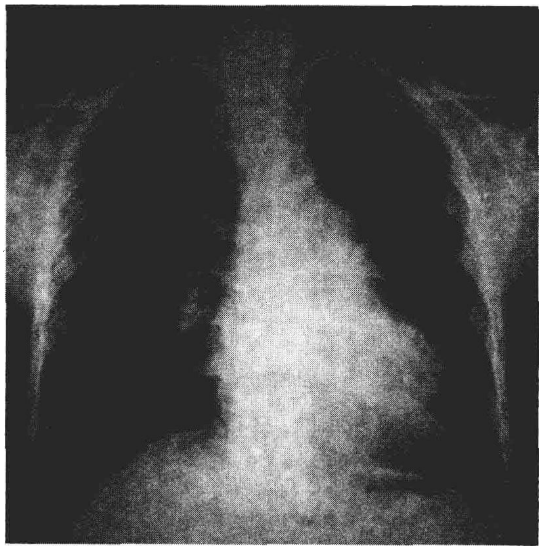


图 13-8 室间隔缺损胸部X线正位片

4. 心导管检查及选择性左心室造影 单纯性室间隔缺损者不需施行创伤性心导管检查。如有重度肺动脉高压、主动脉瓣脱垂、继发性右心室漏斗部狭窄或合并其他心脏畸形时，才需要作心导管检查。右心导管检查可以发现右心室血氧含量高于右房，并可测定肺动脉压力及推算肺小动脉阻力情况。 当合并下列情况可以作左室选择性造影：①重度肺动脉高压，需要与同时合并动脉导管未闭鉴别；②明确多个室间隔缺损的部位及大小；③了解主动脉瓣脱垂情况，可作逆行主动脉根部造影。

【预后和并发症】 室间隔缺损于出生后第一年可能逐渐变小或自然愈合（spontaneous closure），25%～40%左右的小型室间隔缺损、膜周部、肌部缺损可能在3岁左右自行关闭。自然愈合主要由于三尖瓣隔瓣的粘连、间隔肌的增厚或纤维组织增生所致，有的会形成膜部瘤。心内膜炎、充血性心力衰竭和继发性肺动脉漏斗部狭窄是常见的并发症。

【治疗】 婴儿期间发生的心力衰竭，应用洋地黄、利尿剂、扩血管药物等内科治疗。任何年龄的大型缺损内科治疗无效、婴儿期已出现肺动脉高压、且肺：体循环比例大于2：1以及嵴上型室间隔缺损等均有外科手术指征。小型室间隔缺损因有感染性心内膜炎的危险因素，也应在学龄前

手术修补。如出现艾森曼格综合征则无手术指征。

三、动脉导管未闭

【概述】 动脉导管未闭（patent ductus arteriosus，PDA）为小儿先天性心脏病常见类型之一，占先天性心脏病发病总数的15%。胎儿期动脉导管被动开放是血液循环的重要通道，出生后，随着首次呼吸的建立，动脉氧分压的增高、肺循环阻力的降低，动脉导管渐渐关闭，经数月到一年，在解剖学上也完全关闭。若持续开放，并产生病理生理改变，即称动脉导管未闭。

【病理生理】 出生后动脉导管关闭的机制包括多种因素。在组织结构方面，动脉导管的肌层丰富，含有大量凹凸不平的螺旋状弹性纤维组织，易于收缩闭塞。而出生后体循环中氧分压的增高，强烈刺激动脉导管平滑肌收缩。此外自主神经系统的化学解体如激肽类的释放也能使动脉导管收缩。

未成熟儿动脉导管平滑肌发育不良、平滑肌对氧分压的反应低于成熟儿，故早产儿动脉导管未闭发病率高，占早产儿的20%，且伴呼吸窘迫综合征发病率更高。

未闭动脉导管的大小、长短和形态不一，一般分为三型：①管型：导管长度多在1cm左右，直径粗细不等；②漏斗型：长度与管型相似，但其近主动脉端粗大，向肺动脉端逐渐变窄；③窗型：肺动脉与主动脉紧贴，两者之间为一孔道，直径往往较大。分流量的大小与导管的粗细及主、肺动脉的压差有关。由于主动脉在收缩期和舒张期的压力均超过肺动脉，因而通过未闭动脉导管的左向右分流的血液连续不断，使肺循环及左心房、左心室、升主动脉的血流量明显增加（图13-9），左心负荷加重，其排血量达正常时的2～4倍，部分病人左心室搏出量的70%可通过大型动脉导管进入肺动脉，导致左心房扩大，左心室肥厚扩大，甚至发生充血性心力衰竭。长期大量血流向肺循环的冲击，肺小动脉可有反应性痉挛，形成动力性肺动脉高压；继之管壁增厚硬化导致梗阻性肺动脉高压，此时右心室收缩期负荷过重，右心室肥厚甚至衰竭。当肺动脉压力超过主动脉压时，左向右分流明显减少或停止，产生肺动脉血流逆向分流入主动脉， 患儿呈现差异性发绀（differential cyanosis），下半身青紫，左上肢有轻度青紫，右上肢正常。

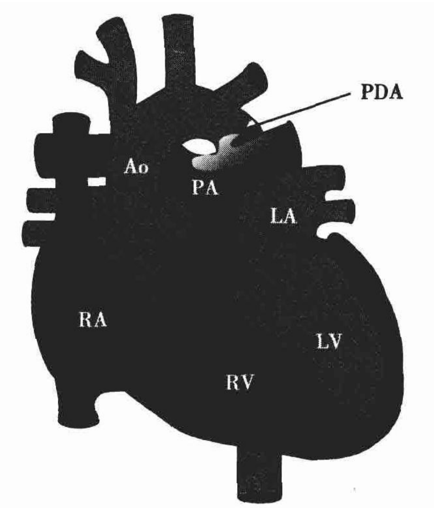


图13-9 动脉导管未闭血流动力学改变示意图

动脉导管未闭大都单独存在，但有10%的病例合并其他心脏畸形，如主动脉缩窄、室间隔缺损、肺动脉狭窄。

【临床表现】

1. 症状 动脉导管细小者临床上可无症状。导管粗大者可有咳嗽、气急、喂养困难及生长发育落后等。

2. 体征 胸骨左缘上方有一连续性“机器”样杂音（continuous machinery murmur）， 占整个收缩期与舒张期，于收缩末期最响，杂音向左锁骨下、颈部和背部传导，当肺血管阻力增高时，杂音的舒张期成分可能减弱或消失。分流量大者因相对性二尖瓣狭窄而在心尖部可闻及较短的舒张期杂音。肺动脉瓣区第二音增强，婴幼儿期因肺动脉压力较高，主、肺动脉压力差在舒张期不显著，因而往往仅听到收缩期杂音，当合并肺动脉高压或心力衰竭时，多仅有收缩期杂音。由于舒张压降低，脉压差增宽，并可出现周围血管体征， 如水冲脉、指甲床毛细血管搏动等。

早产儿动脉导管未闭时，出现周围动脉搏动宏大，锁骨下或肩胛间闻及收缩期杂音（偶闻及连

续性杂音），心前区搏动明显，肝脏增大，气促，或为呼吸衰竭而依赖机械辅助通气。

【辅助检查】

1. 心电图　分流量大者可有不同程度的左心室肥大，偶有左心房肥大，显著肺动脉高压者，左、右心室肥厚，严重者甚至仅见右心室肥厚。

2. X线检查　动脉导管细者心血管影可正常。分流量大者示心胸比率增大，左心室增大，心尖向下扩张，左心房亦轻度增大。肺血增多，肺动脉段突出，肺门血管影增粗。肺动脉高压时，肺门处肺动脉总干及其分支扩大，而远端肺野肺小动脉细小，右心室有扩大肥厚征象。主动脉结正常或凸出（图13-10）。



图13-10　动脉导管未闭胸部X线正位片

3. 超声心动图　对诊断极有帮助。二维超声心动图可以直接探查到未闭合的动脉导管。脉冲多普勒在动脉导管开口处也可探测到典型的收缩期与舒张期连续性湍流频谱。叠加彩色多普勒可见红色流柱出自降主动脉，通过未闭导管沿肺动脉外侧壁流动；在重度肺动脉高压时，当肺动脉压超过主动脉时，可见蓝色流注自肺动脉经未闭导管进入降主动脉。

4. 心导管检查　当肺血管阻力增加或疑有其他合并畸形时有必要施行心导管检查，它可发现肺动脉血氧含量较右心室为高。有时心导管可以从肺动脉通过未闭导管插入降主动脉。

5. 心血管造影　逆行主动脉造影对复杂病例的诊断有重要价值，在主动脉根部注入造影剂可见主动脉与肺动脉同时显影，未闭动脉导管也能显影（图13-11）。



图13-11　动脉导管未闭主动脉根部造影

【预后和并发症】　感染性动脉炎、充血性心力衰竭、心内膜炎等是常见的并发症。少见的并发症有肺动脉和动脉导管瘤样扩张、动脉导管钙化及血栓形成。

【治疗】　为防止心内膜炎，有效治疗和控制心功能不全和肺动脉高压，不同年龄、不同大小的动脉导管均应手术或经介入方法予以关闭。早产儿动脉导管未闭的处理视分流大小、呼吸窘迫综合征情况而定。症状明显者，需抗心力衰竭治疗，生后一周内使用消炎痛治疗，仍有10%的病人需手术治疗。采用介入疗法（interventional therapy）选择弹簧（coil）、蘑菇伞（Amplazer）、蚌壳型堵塞装置（Lock）和双伞堵塞（Rashkind）等关闭动脉导管。

四、肺动脉狭窄

肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis， PS）是一种常见的先天性心脏病，单纯性肺动脉瓣狭窄约占先心病的10%，约有20%的先心病合并肺动脉瓣狭窄。

【病理解剖】　正常肺动脉瓣叶为三个半月瓣，瓣叶交界处完全分离，瓣环与右室漏斗部肌肉相连。肺动脉瓣狭窄根据病变累及的部位不同，分为两种类型：

1. 典型肺动脉瓣狭窄　肺动脉瓣三个瓣叶交界处互相融合，使瓣膜开放受限，瓣口狭窄；只有两个瓣叶的交界处融合为肺动脉瓣二瓣化畸形；瓣叶无交界处仅中心部留一小孔，为单瓣化畸形。瓣叶结构完整，瓣环正常，肺动脉干呈狭窄后扩张，有时可延伸到左肺动脉，但扩张的程度与狭窄

的严重性并不完全成比例。

2. 发育不良型肺动脉瓣狭窄　肺动脉瓣叶形态不规则且明显增厚或呈结节状，瓣叶间无粘连，瓣叶启闭不灵活，瓣环发育不良，肺动脉干不扩张或发育不良。此病常有家族史，Noonan综合征大多合并此病变。

肺动脉瓣狭窄的继发性改变为右室向心性肥厚，狭窄严重者，心室腔小，心内膜下心肌可有缺血性改变。右房有继发性增大，心房壁增厚，卵圆孔开放，或伴有房间隔缺损。

【病理生理】　右室向肺动脉射血遇到瓣口狭窄的困阻，右室必须提高收缩压方能向肺动脉泵血，其收缩压提高的程度与狭窄的严重性成比例。因室间隔无缺损，所以严重狭窄时右室的压力高度可以超过左室。右室的血流进入肺脏虽有困难，但全身所有静脉血仍必须完全进入肺脏。但如狭窄严重，右室壁极度增厚使心肌供血不足，可导致右心衰竭（图13-12）。

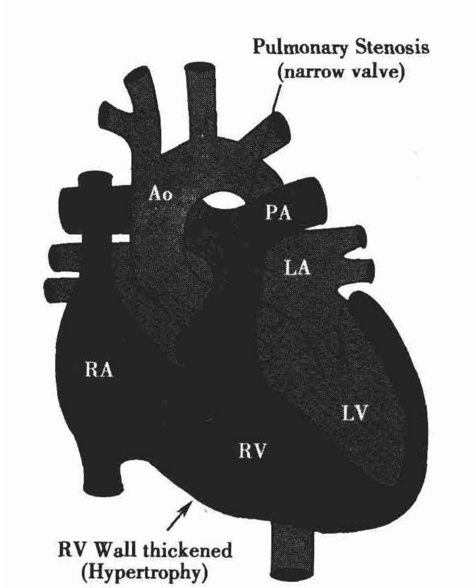


图13-12　肺动脉狭窄血流动力学改变示意图

在胎内，肺动脉瓣狭窄使右室的心肌肥厚，右室输出量仍可维持正常，对胎儿循环无多大影响；如狭窄很重，右室输出量大减，腔静脉血回右房后大多通过卵圆孔或房间隔缺损流入左房左室，而右室则偏小。临床上有一少见的肺动脉狭窄类型为右室先天发育不良，三尖瓣也偏小，往往伴有大型房缺，于是产生大量右向左分流，左室偏大，青紫明显。

大多数患轻中度肺动脉瓣狭窄的婴儿与儿童生长发育正常，因此体肺循环血流量随年龄而增长。如狭窄的肺动脉瓣不能相应生长，右室收缩压必须明显增加以维持心输出量。此外，由于婴儿的正常静态心率高于年长儿，随着心率的下降，每搏量将相应增加，因而越过狭窄瓣膜的收缩期血流也将相应增加。

【临床表现】

1. 症状　轻度狭窄可完全无症状；中度狭窄在二、三岁内无症状，但年长后劳动时即感易疲及气促；严重狭窄者中度体力劳动亦可呼吸困难和乏力，突有昏厥甚至猝死。亦有患者活动时感胸痛或上腹痛，可能由于心排出量不能相应提高，致使心肌供血不足或心律失常所致，提示预后不良，应着手准备手术。

生长发育多正常，半数患儿面容硕圆，大多无青紫，面颊和指端可能暗红；狭窄严重者可有青紫，大多由于卵圆孔的右向左分流所致，如伴有大型房间隔缺损可有严重青紫，并有杵状指趾及红细胞增多，但有蹲踞者很少见。

颈静脉有明显的搏动者提示狭窄严重，该收缩期前的搏动在肝区亦可扪及。

2. 体征　心前区可较饱满，有严重狭窄伴有心衰时心脏扩大；左侧胸骨旁可摸得右室的抬举搏动，在心前区搏动弥散，甚至可延伸到腋前线。胸骨左缘第二、三肋间可及收缩期震颤并可向胸骨上窝及胸骨左缘下部传导；新生儿患者亦可无震颤。听诊时胸骨左缘上部有宏亮的Ⅳ/Ⅵ级以上喷射性收缩杂音，向左上胸、心前区、颈部、腋下及背面传导。第一心音正常，轻度和中度狭窄者可听到收缩早期喀喇音，狭窄越重，喀喇音出现越早，甚至与第一音相重，使第一音呈金属样的声音。喀喇音系由于增厚但仍具弹性的瓣膜在开始收缩时突然绷紧所致。第二心音分裂，分裂程度与狭窄严重程度成比例。

【辅助检查】

1. X线检查　轻中度狭窄时心脏大小正常，重度狭窄时如心功能尚可，心脏仅轻度增大；如有心衰，心脏则明显增大，主要为右室和右房扩大。狭窄后的肺动脉扩张为本病特征性的改变，有时

扩张延伸到左肺动脉，但在婴儿期扩张多不明显。

2. 心电图　心电图将显示右房扩大、P波高耸。心电图还可显示右室肥大电轴右偏，其程度依赖于狭窄的严重程度。右胸前导联将显示R波高耸，狭窄严重时出现T波倒置、ST段压低。

3. 超声心动图　二维超声心动图可显示肺动脉瓣的厚度、收缩时的开启情况及狭窄后的扩张。多普勒超声可检查心房水平有无分流，更重要的是可较可靠地估测肺动脉瓣狭窄的严重程度。

4. 心导管检查　右心室压力明显增高，可与体循环压力相等，而肺动脉压力明显降低，心导管从肺动脉向右心室退出时的连续曲线显示明显的无过渡区的压力阶差。

5. 心血管造影　右心室造影可见明显的"射流征"，同时可显示肺动脉瓣叶增厚或/和发育不良及肺动脉总干的狭窄后扩张（图13-13）。

【治疗】　严重肺动脉瓣狭窄（右室收缩压超过体循环压力）患儿应接受球囊瓣膜成形术，如无该术适应证，则应接受外科瓣膜切开术。大多数严重肺动脉瓣狭窄伴有漏斗部狭窄，在大多数患儿，一旦肺动脉瓣狭窄解除，漏斗部肥厚将自行消退。肺动脉瓣狭窄（右室收缩压低于体循环收缩压）患儿的手术指征，一般认为如右室收缩压超过50mmHg，则有可能导致心肌损害。因此可推荐行狭窄解除手术。球囊瓣膜成形术是大多数患儿的首选治疗方法。



图13-13　肺动脉狭窄右室造影

五、法洛四联症

【概述】　法洛四联症（tetralogy of Fallot,TOF）是1岁以后小儿最常见的发绀型先天性心脏病，发病率占所有先天性心脏病的10%。1888年法国医生Etienne Fallot详细描述了该病的病理特点及临床表现，因而得此名。法洛四联症由4个畸形组成：①室间隔缺损；②右心室流出道梗阻；③主动脉骑跨；④右心室肥厚。

【病理生理】　其基本畸形是由于室间隔漏斗部（infundibulum）的前移所致。室间隔缺损通常很大，接近主动脉口的直径，且位置甚高，恰于主动脉右冠瓣下方。主动脉根部骑跨于室间隔之上。主动脉骑跨系继发性，因室间隔缺损位于主动脉瓣下所致。右位主动脉的发生率为20%。

临床症状出现的时间、发绀的严重性和右室肥厚程度取决于肺动脉血流梗阻的程度。梗阻部位各异，50%病例为漏斗部狭窄，20%～25%同时伴有肺动脉瓣狭窄，少数病例为肺动脉瓣上及周围肺动脉狭窄，或一侧（通常左侧）肺动脉缺损。肺部血供常来自支气管动脉、动脉导管或其他侧支循环。将近40%病例合并心内畸形，20%～30%病例伴有心外畸形。血液动力学变化主要取决于心室灌注主动脉及灌注肺血管阻力的关系。因此右心室流出道的梗阻具有决定性意义。当右室流出道梗阻严重时，肺动脉血流显著减少，大量未氧合的体静脉血流通过室间隔缺损产生右向左的分流，临床呈现严重发绀及红细胞增多，体循环呈现不同程度的缺氧（图13-14）。

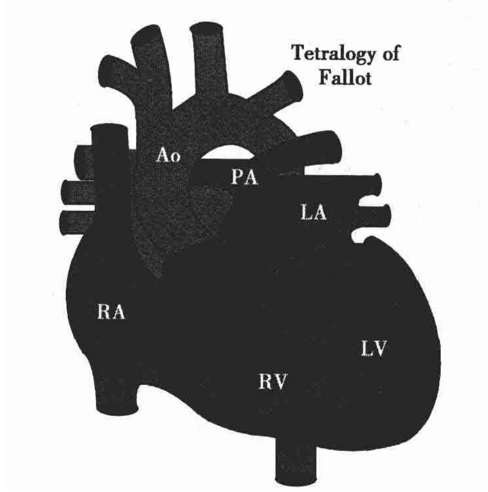


图13-14　法洛四联症血流动力学改变示意图

【临床表现】

1. 青紫为其主要表现，其程度和出现的早晚与肺动脉狭窄程度有关。多见于毛细血管丰富的浅表部位，如唇、指（趾）甲床、球结合膜等。因血氧含量下降，活动耐力差，稍一活动如啼哭、情绪激动、体力劳动、寒冷等，即可出现气急及青紫加重。

2. 蹲踞症状，患儿多有蹲踞症状，每于行走、游戏时，常主动下蹲片刻。蹲踞时下肢屈曲，使静脉回心血量减少，减轻了心脏负荷，同时下肢动脉受压，体循环阻力增加，使右向左分流量减少，从而缺氧症状暂时得以缓解。不会行走的小婴儿，常喜欢大人抱起，双下肢屈曲状。

3. 杵状指（趾），患儿长期处于缺氧环境中，可使指、趾端毛细血管扩张增生，局部软组织和骨组织也增生肥大，表现为指（趾）端膨大如鼓槌状。

4. 阵发性缺氧发作，多见于婴儿，发生的诱因为吃奶、哭闹、情绪激动、贫血、感染等。表现为阵发性呼吸困难，严重者可引起突然昏厥、抽搐，甚至死亡。其原因是由于在肺动脉漏斗部狭窄的基础上，突然发生该处肌部痉挛，引起一时性肺动脉梗阻，使脑缺氧加重所致。年长儿常诉头痛、头昏。

体格检查时，患儿生长发育一般均较迟缓，智能发育亦可能稍落后于正常儿。心前区略隆起，胸骨左缘第2、3、4肋间可闻及Ⅱ～Ⅲ级粗糙喷射性收缩期杂音，此为肺动脉狭窄所致，一般无收缩期震颤。肺动脉第2音减弱。部分患儿可听到亢进的第2心音，乃由右跨之主动脉传来。狭窄极严重者、或在阵发性呼吸困难发作时，可听不到杂音。有时可听到侧支循环的连续性杂音。发绀持续6个月以上，出现杵状指（趾）。

【辅助检查】

1. 心电图　常显示右心室肥大，其次右心房肥大。随着发绀的发展右心室呈进行性肥厚。

2. X线检查　心影大小属正常范围，呈“靴形”。肺血管影显著减少，主动脉弓可能位于右侧，升主动脉通常扩大，侧支循环丰富者两肺呈网状肺纹理（图13-15）。

3. 超声心动图　M型超声心动图可发现主动脉增宽，主动脉前壁与室间隔连续中断。二维超声心动图显示右心室流出道狭窄，肺动脉及其分支中、重度发育不良，大型室间隔缺损一般位于三尖瓣下及主动脉瓣下（图13-16）。彩色多普勒血流显像可见室间隔水平呈双向分流，右心室将血流直接注入骑跨的主动脉。

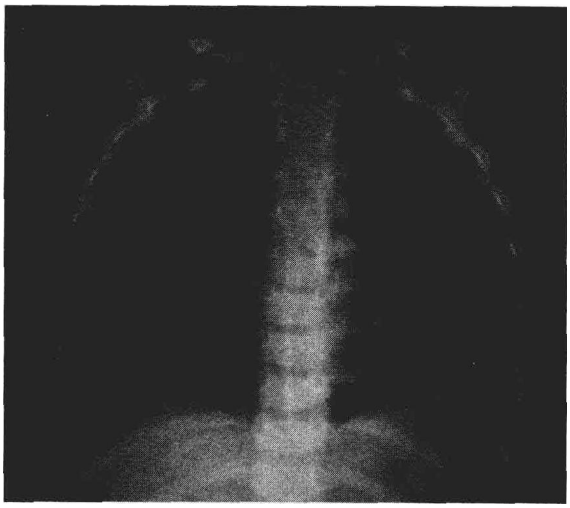


图13-15　法洛四联症胸部X线正位片

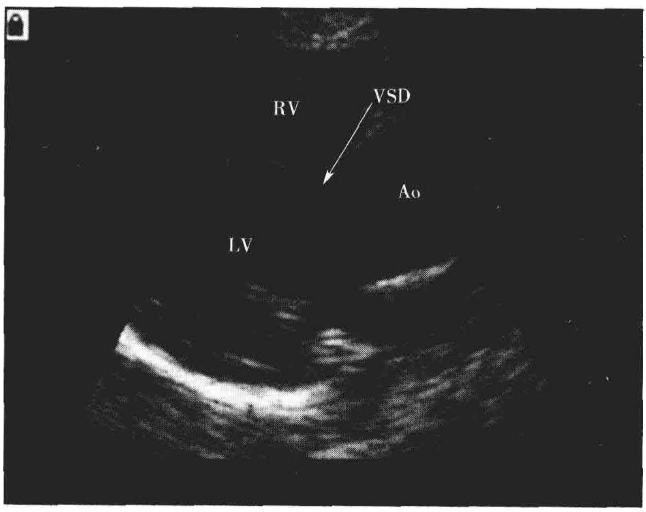


图13-16　法洛四联症胸超声心动图胸骨旁长轴切面图

4. 心导管检查及选择性右心室造影　法洛四联症患者需进一步作心导管检查及选择性右心室造影以评估右向左分流，提供右心室流出道、肺动脉瓣、瓣环的结构、肺动脉及其主要分支内径的情况以及分析冠状动脉情况。

【预后和并发症】 法洛四联症患者易发生以下几种并发症：由红细胞增多引起的栓塞，其中尤以脑栓塞多见，2岁以上者可发生脑脓肿。细菌性心内膜炎多发生在右室漏斗部、肺动脉瓣或主动脉瓣。

【治疗】

1. 一般护理 平时应经常饮水，预防感染，及时补液，防治脱水和并发症。婴幼儿则需特别注意护理，以免引起阵发性缺氧发作。

2. 缺氧发作的治疗 发作轻者使其取胸膝位即可缓解，重者应立即吸氧，给予去氧肾上腺素（新福林）每次0.05mg/kg静注，或普萘洛尔（心得安）每次0.1mg/kg。必要时也可皮下注射吗啡每次0.1～0.2mg/kg 。纠正酸中毒，给予5%碳酸氢钠1.5～5.0ml/ kg 静注，以往常有缺氧发作者，可口服心得安1～3mg/（kg·d）。平时应去除引起缺氧发作的诱因，如贫血、感染，尽量保持患儿安静，经上述处理后仍不能有效控制发作者，应考虑急症外科手术修补。

3. 外科治疗 近年来外科手术不断的进展，本病根治术的死亡率在不断下降。轻症患者可考虑于在幼儿期行一期根治手术，但稍重的患儿应尽早行根治术。年龄过小的婴幼儿可先行姑息分流手术，对重症患儿也宜先行姑息手术，年长后一般情况改善，肺血管发育好转后，再作根治术。目前常用的姑息手术有：锁骨下动脉-肺动脉吻合术（Blalock-Taussig 手术），上腔静脉-右肺动脉吻合术（Glenn手术）等。

六、完全性大动脉换位

【概述】 完全性大动脉换位（complete transposition of the great arteries，cTGA）是新生儿期及婴儿期常见并严重的发绀型先天性心脏病，主要畸形为主动脉出自于解剖右心室，肺动脉出自于解剖左心室，主动脉与二尖瓣间的纤维连续中断。其发病率占先天性心脏病的5%。完全性大动脉换位时主动脉位于肺动脉的右前方，故又称右型大动脉换位。若不及时治疗，30%死于出生后1周，90%死于1岁以内。

【病理生理】 胚胎发育的5～7周，动脉干被一纵隔分成肺动脉和主动脉，随后纵隔的近端发生螺旋形扭转，使主动脉与左心室相连，肺动脉与右心室相连。若扭转不全或未呈螺旋形扭转，则形成主、肺动脉换位。主动脉位于右前方，与右心室相连接，肺动脉位于左后方，与左心室相连（图13-17）。这样体、肺循环各自成为两个独立平行的循环，出生后此两循环中必须要有交通，患儿才得以生存2/3病例有动脉导管未闭约1/2病例伴随室间隔缺损，几乎所有病例均存在心房之间的交通。

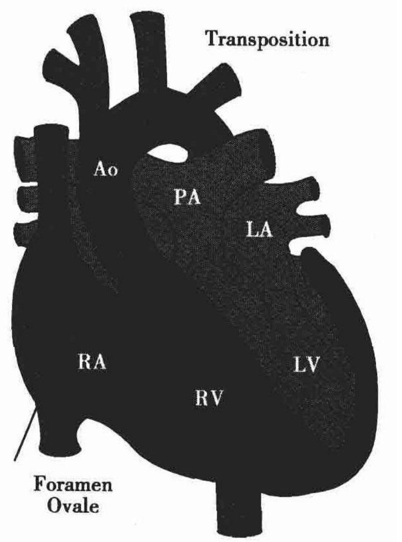


图13-17 完全性大动脉换位血流动力学示意图

动脉血氧饱和度主要取决于两个循环间存在的分流量大小。不论体、肺循环间的交通何处有分流，血液的聚积总偏于一侧。例如向左分流的血仍回到左心，向右分流者仍回到右心，使该侧心腔容量增大，压力增高；而当压力增高后，血液分流方向即发生改变，血又逐渐聚积于另一侧。这样周而复始，临床上发生左、右心室周期性扩大和缩小现象，引起两心室的扩张和肥厚，终因缺氧和心力衰竭而死亡。

【临床表现】

1. 症状 取决于组织缺氧程度、心室功能、伴随畸形及肺血管床发育状态。出生体重往往大于正常。主要为出生后即有发绀、气急、进行性低氧血症以及充血性心力衰竭。青紫出现早，半数于出生时即存在，绝大部分始于1个月以内。青紫的程度取决于是否有其他畸形合并存在。青紫的分

布一般为全身性，但如同时有动脉导管未闭，则动脉血自左心室排出，经肺动脉通过动脉导管入降主动脉，再分布到躯干及下肢，因此下肢青紫较上肢为轻。新生儿后期的临床表现取决于两循环间的混合状态。重度发绀及低氧血症者常见于仅有小的卵圆孔未闭或动脉导管未闭以及室间隔完整者，或是由于左室流出道狭窄所致肺血流量相对减少者。如有粗大的动脉导管未闭或大型室间隔缺损者，发绀可不严重，而心力衰竭则为主要问题。新生儿完全性大动脉换位，虽半数存有动脉导管未闭，但几乎都有可能在生后不久即发生功能性或解剖性关闭。

2. 体征　30%～50%完全性大动脉换位及室间隔完整（intact ventricular septum）的婴儿，听不到心脏杂音，仅有半数以下大型动脉导管未闭呈连续性杂音。伴有大型室间隔缺损者在生后1～10天内通常有全收缩期杂音。新生儿大动脉换位伴有重度肺动脉狭窄或闭锁者临床表现与法洛四联症很相似。

【辅助检查】

1. 心电图　呈现电轴右偏，右心房扩大，右心室肥厚，都反映右心成为体循环的泵室。伴有大型室间隔缺损，且肺血量增多者可能呈现双室肥厚。单纯右心室肥厚者很少见，仅见于室间隔缺损及右心室发育不良及跨坐式三尖瓣者。

2. X线检查　出生后第1天，尤其是室间隔完整者，胸片可以表现为正常。随后X线检查常常高度提示本病的诊断，包括：①婴儿早期进行性的心脏扩大；②前后位显示心脏的轮廓呈斜置的蛋形，由于主、肺动脉干呈前后排列，大血管阴影狭小；③肺血管影增加。

3. 超声心动图　二维超声心动图对诊断完全性大动脉换位很有价值。大血管水平短轴可显示主动脉与肺动脉的前后关系，多切面的探查可以辨认两大动脉的起源，右前位的主动脉出自右心室，左后位的肺动脉出自左心室，超声心动图还可以发现伴随畸形，诸如室间隔缺，缺损的位置及大小，主动脉瓣下肺动脉瓣下梗阻情况以及左心室流出道梗阻的病因。

4. 心导管及心血管造影　在新生儿期心导管检查术主要用于姑息性球囊导管房间隔撕裂术（balloon atrial septostomy），以期扩大心房之间的交通，改善血氧饱和度。测得的股动脉血氧含量低，肺动脉血氧含量高于主动脉。血液动力学变化还包括右心室压力与主动脉相仿，而左心室压力的高低则取决于肺动脉血流、肺血管阻力及左心室流出道梗阻存在与否等因素。

5. 选择性心血管造影　可用于显示前位的主动脉出自于右心室、后位的肺动脉与二尖瓣相连并出自于左心室、动脉导管的状况及室间隔缺损的大小。此外尚可观察左心室流出道梗阻的情况及冠状动脉的型别。

【治疗】　诊断后首先纠正低氧血症和代谢性酸中毒等。

1. 姑息性治疗方法　球囊房隔成形术（Rashkind procedure）：缺氧严重而又不能进行根治手术时可行球囊房隔造漏或房缺扩大术，使血液在心房水平大量混合，提高动脉血氧饱和度，使患儿存活至适合根治手术。

肺动脉环缩术：完全性大动脉转位伴大型室间隔缺损者，可在6个月内作肺动脉环缩术，预防充血性心力衰竭及肺动脉高压引起的肺血管病变。

2. 根治性手术

（1）生理纠治术（Senning或Mustard手术）：可在生后1～12个月内进行，即用心包膜及心房壁在心房内建成板障，将体循环的静脉血导向二尖瓣口而入左心室，并将肺静脉的回流血导向三尖瓣口而入右心室，形成房室连接不一致及心室大血管连接不一致，以达到生理上的纠治。

（2）解剖纠正手术（Switch手术）：可在生后4周内进行，即主动脉与肺动脉互换及冠状动脉再植，达到解剖关系上的纠正。手术条件为：左/右心室压力比 > 0.85，左心室射血分数 > 0.45，左心室舒张末期容量 > 正常的90%，左心室后壁厚度 > 4～4.5mm，室壁张力 < 12000dyn/cm。

第四节 心内膜弹力纤维增生症

【概述】 心内膜弹力纤维增生症（endocardial fibroelastosis）又名心内膜硬化症、心内膜纤维化、胎儿心内膜炎等。其主要病理改变为心内膜下弹力纤维及胶原纤维增生，病变以左心室为主。多数于1岁以内发病。原因尚未完全明确，部分病例可能由病毒性心肌炎发展而来；心内膜供血不足及缺氧亦很可能为发病的原因。原发性心内膜弹力纤维增生症没有明显瓣膜损害和其他先天性心脏畸形。而在继发性心内膜弹力纤维增生症有左心梗阻型的先天性心脏病如：严重主动脉缩窄（coarctation of the aorta）、左心发育不良综合征（hypoplasia of left heart syndrome）、主动脉瓣闭锁或狭窄。

【临床表现】 主要表现为充血性心力衰竭，按症状的轻重缓急，可分为三型。

1. 暴发性 起病急骤，突然出现呼吸困难、口唇发绀、面色苍白、烦躁不安、心动过速、心音减低，可听到奔马律，肺部常听到干、湿啰音，肝脏增大，少数出现心源性休克，甚至于数小时内猝死。此型多见于6个月内的婴儿。

2. 急性型 起病亦较快，但心力衰竭发展不如暴发型急剧。常并发支气管炎，肺部出现细湿啰音。部分患者因心腔内附壁血栓的脱落而发生脑栓塞。此型发病年龄同暴发型。如不及时治疗，多数死于心力衰竭。

3. 慢性型 症状同急性型，但进展缓慢。患儿生长发育多较落后。经适当治疗可获得缓解，存活至成年期，但仍可因反复发生心力衰竭而死亡。

【诊断】 除发病年龄特点和临床表现以充血性心力衰竭为主以外，实验室检查亦有其特点：心电图多呈左心室肥大，少数表现右心室肥大或左、右心室合并肥大，可同时出现ST段、T波改变以及房室传导阻滞；X线改变以左心室肥大为明显，左心缘搏动多减弱，肺纹理增多；必要时可作左心导管检查，左室舒张压增高，其波形具有诊断意义；选择性造影则可见左心室增大，室壁增厚及排空延迟。

【治疗】 主要应用洋地黄控制心力衰竭，一般反应较好，需长期服用，直到症状消失，X线、心电图恢复正常后1～2年方可停药。合并肺部感染时，应给予抗生素等治疗。本病如不治疗，大多于2岁前死亡。对洋地黄发应良好而又能长期坚持治疗者，预后较好，且有痊愈可能。

第五节 病毒性心肌炎

【概述】 病毒性心肌炎（viral myocarditis）即由病毒侵犯心脏所引起的以心肌炎性病变为主要表现的疾病，有时病变也可累及心包或心内膜，其病理特征为心肌细胞的坏死或变性。儿童期的发病率尚不确切。国外资料显示在因意外事故死亡的年轻人尸体解剖中检出率为4%左右。流行病学资料显示，儿童中可引起心肌炎的常见病毒有柯萨奇病毒（B组和A组）、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、传染性肝炎病毒、流感和副流感病毒、麻彦病毒及单纯疱疹病毒以及流行性腮腺炎病毒等。值得注意的是新生儿期柯萨奇病毒B组感染可导致群体流行，其死亡率可高达50%以上。

【发病机制】 本病的发病机制尚不完全清楚。但随着分子病毒学、分子免疫学的发展，揭示出病毒性心肌炎发病机制涉及到病毒对被感染的心肌细胞的直接损害和病毒触发人体自身的免疫反应而引起的心肌损害。在病毒性心肌炎急性期柯萨奇病毒和腺病毒对细胞的直接损害与心肌细胞的受体有关，病毒通过受体引起病毒复制和细胞变性，导致细胞坏死溶解。机体的细胞和体液免疫反应使机体产生抗心肌抗体，通过白细胞介素-Iα、肿瘤坏死因子α和γ干扰素诱导产生的细胞黏附因子，促使免疫细胞有选择地向损害心肌组织黏附、浸润。

【临床表现】

1. 症状 临床表现轻重不一，取决于年龄和感染的急性或慢性过程。预后大多良好，部分病人起病隐匿，有乏力、活动受限、心悸胸痛症状，少数重症病人可发生心力衰竭并发严重心律失常、

心源性休克（cardiogenic shock），甚至猝死（sudden death）。少部分病人呈慢性进程，演变为扩张性心肌病。新生儿患病时病情进展快，常见高热、反应低下、呼吸困难和发绀，常有神经、肝脏和肺的并发症。

2. 体征　心脏有轻度扩大，伴心动过速、心音低钝及奔马律，可导致心力衰竭及昏厥等。反复心衰者，心脏明显扩大，肺部出现湿啰音及肝、脾肿大，呼吸急促和发绀，重症患者可突然发生心源性休克，脉搏细弱，血压下降。

【辅助检查】

1. 心电图　可见严重心律失常，包括各种期前收缩，室上性和室性心动过速，房颤和室颤，Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞。心肌受累明显时可见T波降低、ST-T段的改变，但是心电图缺乏特异性，强调动态观察的重要性。

2. 心肌血生化指标　血清肌酸磷酸激酶（CPK）在早期多有增高，其中以来自心肌的同工酶（CK-MB）为主。血清乳酸脱氢酶（SLDH）同工酶增高在心肌炎早期诊断有提示意义。近年来通过随访观察发现心肌肌钙蛋白（cTnI或cTnT）的变化对心肌炎诊断的特异性更强。

3. 超声心动图检查　可显示心房、心室的扩大，心室收缩功能受损程度，探查有无心包积液以及瓣膜功能。

4. 病毒学诊断　疾病早期可从咽拭子、咽冲洗液、粪便、血液中分离出病毒，但需结合血清抗体测定才更有意义。恢复期血清抗体滴度比急性期有4倍以上增高病程早期血中特异性IgM抗体滴度在1：128以上，利用聚合酶链反应或病毒核酸探针原位杂交自血液或心肌组织中查到病毒核酸可作为某一型病毒存在的依据。

心肌活检仍被认为是诊断的金标准，但由于取样部位的局限性阳性率仍然不高。

【附】　中国儿童病毒性心肌炎诊断标准（1999年修订）

（一）临床诊断依据

1. 心功能不全、心源性休克或心脑综合征。

2. 心脏扩大（X线、超声心动图检查具有表现之一）。

3. 心电图改变：以R波为主的2个或2个以上主要导联（Ⅰ，Ⅱ，aVF，V5）的ST-T改变持续4天以上伴动态变化，窦房、房室传导阻滞，完全右或左束支传导阻滞，成联律、多型、多源、成对或并行早搏，非房室结及房室折返引起的异位性心动过速，低电压（新生儿除外）及异常Q波。

4. CK-MB升高或心肌肌钙蛋白（cTnI或cTnT）阳性。

（二）病源学诊断依据

1. 确诊指标　自心内膜、心肌、心包（活检、病理）或心包穿刺液检查发现以下之一者可确诊。①分离到病毒；②用病毒核酸探针查到病毒核酸；③特异性病毒抗体阳性。

2. 参考依据　有以下之一者结合临床表现可考虑心肌炎由病毒引起。①自粪便、咽拭子或血液中分离到病毒，且恢复期血清同型抗体滴度较第一份血清升高或降低4倍以上；②病程早期血中特异性IgM抗体阳性；③用病毒核酸探针自患儿血中查到病毒核酸。

（三）确诊依据　具备临床诊断依据两项，可临床诊断。发病同时或发病前1～3周有病毒感染的证据支持诊断者。

1. 同时具备病源学确诊依据之一者，可确诊为病毒性心肌炎。

2. 具备病原学参考依据之一者，可临床诊断为病毒性心肌炎。

3. 凡不具备确诊依据，应给予必要的治疗或随诊，根据病情变化，确诊或除外心肌炎。

4. 应除外风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、先天性心脏病、结缔组织病以及代谢性疾病的心肌损害、甲状腺功能亢进症、原发性心肌病、原发性心内膜弹力纤维增生症、先天性房室传导阻滞、心脏自主神经功能异常、β受体功能亢进及药物引起的心电图改变。

【治疗】

（一）休息 急性期需卧床休息，减轻心脏负荷。

（二）药物治疗

1. 对于仍处于病毒血症阶段的早期病人，可选用抗病毒治疗，但疗效不确定。

2. 改善心肌营养 1, 6二磷酸果糖改善心肌能量代谢，促进受损细胞的修复，常用剂量为100～250mg/kg，静脉滴注，疗程10～14天。同时可选用大剂量VitC、泛醌（CoQ10）、VitE和VitBco。中药生脉饮、黄芪口服液等。

3. 大剂量丙种球蛋白 通过免疫调节作用减轻心肌细胞损害，剂量2g/kg，2～3天内静脉滴注。

4. 糖皮质激素 通常不主张使用。对重型病人合并心源性休克、致死性心律失常（Ⅲ度房室传导阻滞、室性心动过速）、心肌活检证实慢性自身免疫性心肌炎症反应者应足量、早期应用，可用氢化考地松10mg/（kg·d）。

5. 抗心衰治疗 可根据病情联合应用利尿剂、洋地黄血管活性药物，应特别注意用洋地黄时饱和量应较常规剂量减少，并注意补充氯化钾，以避免洋地黄中毒。

6. 心律失常治疗参见本章第六节。

第六节 心 肌 病

【概述】 心肌病（cardiomyopathy）传统上分为原发性和继发性两类。近年来，随着心脏分子生物学的发展，原来认为是原发性的病例，发现了特异的致病原因，有些与基因的缺陷有关，有的与病毒感染相关。因此，心肌病的分类已趋向于以结构、功能异常来分类。目前，主要分为：扩张性心肌病；肥厚性心肌病；限制性心肌病。国外资料显示，儿童心肌病发病率，扩张性为36/100000；肥厚性和限制性各为2/100000。

扩张性心肌病（dilated cardiomyopathy）的特征为：心脏极度增大，左右心室内径尤其是左心室内径增大。部分病人可有不同程度的心肌肥厚。病因尚不明确，流行病学资料显示，本病与病毒感染有关，一部分病毒性心肌炎可能最终导致了扩张性心肌病。在2%～10%病人中病理检查存在病毒性心肌炎征象。本病与遗传因素也有一定关系。20%病人有家族史，表现为常染色体隐性遗传、X-连锁遗传等类型。

肥厚性心肌病（hypertrophic cardiomyopaphy）的特征为：广泛性左心室壁、室间隔肥厚部分累及右心室，左心室隙缩小，心肌出现不同程度的纤维化，二尖瓣位置异常。由此造成左心室顺应性降低，舒张期充盈受限，收缩功能早期仍能维持正常。约20%病人有不同程度的左室流出道梗阻，部分病人还可出现二尖瓣关闭不全。肥厚性心肌病有很强家族遗传倾向，表现为常染色体遗传有不同外显率。先征者在儿童期可不发病，多在青少年期出现症状。30%左右家族性病例可检出心肌球重链蛋白基因的突变。α原肌球蛋白、肌球连接蛋白等基因也可能与此病有关。

限制性心肌病（restrictive cardiomyopathy）的特征：心室顺应性丧失，心内膜弥漫性增厚，舒张期心房向心室充盈受限，心房扩大，心排血量减少，进而引起心功能不全。与缩窄性心包炎血流动力学非常相似。

【临床表现】 心肌病病程进展缓慢、隐匿，因此确定起病日期往往有困难。症状轻重不一。扩张性心肌病心脏虽已增大但可无临床症状。以后多表现充血性心力衰竭，出现气喘、乏力、水肿。体检可见脉搏减弱，脉压差减小，颈静脉充盈，肝脏肿大等症状，心率增快，可有奔马律。肥厚性心肌病约50%的病人是在因心脏杂音或家族成员发病进行体格检查才被发现。临床症状有因肺淤血引起呼吸困难，由于左室流出道有梗阻可引起心绞痛，晕厥甚至发生猝死。体检时可听到奔马律，有二尖瓣返流时可听到心尖部收缩期杂音。有第二心音反向分裂。肥厚性心肌病则于缩窄性心包炎症状相似。

【辅助检查】

1. 心电图　有以下几个特点：1）心房肥大；2）心室肥大，左心室肥大为主；单纯右室大少见；3）异常Q波，尤多见于肥厚性心肌病；4）节律改变或传导阻滞，可有心房颤动，室性早搏，房室传导阻滞等，如有心肌纤维化可有室内传导阻滞，表现为QRS时限延长；5）ST-T改变。

2. X线检查　心影多有不同程度的增大，心脏搏动减弱，肺淤血，有时可有少量胸腔积液。

3. 超声心电图　扩张性心肌病主要征象是左心房、左心室扩大，心肌收缩力降低，多普勒探测可见主动脉口流速减慢，二尖瓣返流信号。肥厚性心肌病表现为左心室室壁特别是室间隔肥厚，并累及二尖瓣前瓣，二尖瓣的前瓣有收缩期先前运动，主动脉瓣提前关闭。当多普勒在左室流出道收缩期测得中、晚压力阶差，表示该部位已有梗阻。限制性心肌病则心房扩大，心室腔正常或略小，室间隔及左室壁有向心性增厚，室间隔与左室内膜增厚发亮，搏动弱，左室等容舒张期延长。

【治疗】　扩张性心肌病可按抗心力衰竭给予积极治疗，在一段时间内症状可有改观，但仍无法阻止其病情的进行性发展，生存率仍不容乐观。病人多死于严重的心律失常或栓塞。因此，积极治疗心律失常和抗血栓形成对延长生命有一定作用。β肾上腺能受体阻滞剂在治疗儿童扩张性心肌病中的效果目前资料还很有限。其疗效还不肯定。

肥厚性和限制性心肌病必须严格限制剧烈的体育活动，以防猝死发生。诊断明确的病例应禁止使用洋地黄、正性肌力药物和利尿剂，β肾上腺能受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂能用来缓解流出道梗阻和心肌肥厚进程，改善临床症状，但并未改变长期的临床预后。一部分频发心绞痛、晕厥的病例通过心脏外科手术切除肥厚的室间隔，以此减轻左室流出道的梗阻，改善冠状动脉血供，和二尖瓣返流。采用心脏移植来治疗各类心肌病已取得了令人鼓舞的结果，但由于移植手术难度大，费用多，而且供体相当缺乏，目前尚无法成为有效的主要治疗手段。

第七节　心 内 膜 炎

心内膜炎（endocarditis ）指各种原因引起的心内膜炎症病变，常累及心脏瓣膜，也可累及室间隔缺损处、心内壁内膜或未闭动脉导管、动静脉瘘等处，按原因可分为感染性和非感染性两大类，非感染性心内膜炎包括：风湿性心内膜炎、类风湿性心内膜炎、系统性红斑狼疮性心内膜炎、新生儿急性症状性心内膜炎等，本节主要阐述感染性心内膜炎。

感染性心内膜炎（infective endocarditis，IE）在住院病人中发生率为0.5/1000 ~ 1/1000。

致病微生物除了最常见的细菌外，尚有霉菌、衣原体、立克次体及病毒等。近年来随着新型抗生素的不断出现，外科手术的进步，感染性心内膜炎死亡率已显著下降，但由于致病微生物的变迁，心脏手术和心导管检查的广泛开展，长期静脉插管输液的增多等因素，最近几年，儿童IE的发病率似乎有上升趋势。

【病因】

1. 心脏的原发病变　92%的感染性心内膜炎患均有原发心脏病变，其中以先天性心脏病最为多见，约占78%，室间隔缺损最易合并感染性心内膜炎，其他依次为法洛四联症、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣二叶畸形，房间隔缺等，后天性心脏病如风湿性瓣膜病、二尖瓣脱垂综合征等也可并发感染性心内膜炎。随着小儿心脏外科技术的发展，越来越多的小儿心脏病得以纠正、根治，但因此而留置在心腔内的装置或材料（如心内补片、人造心脏瓣等）是近年感染性心内膜炎常见的易患因素。

2. 病原体　几乎所有细菌均可导致感染性心内膜炎，草绿色链球菌仍为最常见的致病菌，但所占比例已显著下降。近年金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌，以及肠球菌、产气杆菌等革兰阴性杆菌引起的感染性心内膜炎显著增多。真菌性心内膜炎极少见，多有其他致病因素如长期应用抗生素、糖皮质激素或免疫抑制剂等。立克次体及病毒感染所致的心内膜炎甚罕见。少数情况下，感染性心

内膜炎由一种以上的病原体引起，常见于人工瓣膜手术者。

3. 诱发因素 约三分之一的患儿在病史中可找到诱发因素，常见的诱发因素为纠治牙病和扁桃体摘除术。近年心导管检查和介入性治疗、人工瓣膜置换、心内直视手术的广泛开展，也是感染性心内膜炎的重要诱发因素之一，其他诱发因素如长期使用抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂等。

【病理和病理生理】 正常人口腔和上呼吸道常聚集一些细菌，一般不会致病，只有在机体防御功能低下时可侵入血流特别是口腔感染、拔牙、扁桃体摘除术时易侵入血流，当心腔内膜，特别是心瓣膜存在病理改变或先天性缺损时，细菌易在心瓣膜、心内膜和动脉内膜表面黏着、繁殖，从而形成心内膜炎。但尚需存在双侧心室或大血管间较大的压力差，能够产生高速的血流，冲击心内膜面，使之损伤并暴露心内膜下胶原组织，与血小板和纤维蛋白聚积形成无菌性赘生物。当有菌血症时，细菌易在上述部位黏附、定植和繁殖，形成有菌赘生物。

受累部位多在压力低的一侧，如室间隔缺损感染性赘生物常见于缺损的右缘、三尖瓣的隔叶及肺动脉瓣；动脉导管在肺动脉侧；主动脉关闭不全在左室等。狭窄瓣孔及异常通道两侧心室或管腔之间的压力差越大、湍流越明显，压力低的一侧越易形成血栓和赘生物。房间隔缺损、大型室间隔缺损并发心力衰竭时，由于异常通道两侧压力差减小，血流速度减慢，湍流相对不明显，一般较少并发感染性心内膜炎。

基本病理改变是心瓣膜、心内膜及大血管内膜面附着疣状感染性赘生物。赘生物由血小板、白细胞、红细胞、纤维蛋白、胶原纤维和致病微生物等组成。心脏瓣膜的赘生物可致瓣膜溃疡、穿孔；若累及腱索和乳头肌，可使腱索缩短及断裂。累及瓣环和心肌，可致心肌脓肿、室间隔穿孔和动脉瘤，大的或多量的赘生物可堵塞瓣膜口或肺动脉，致急性循环障碍。

赘生物受高速血流冲击可有血栓脱落，随血流散布到全身血管导致器官栓塞。右心的栓子引起肺栓塞；左心的栓子引起肾、脑、脾、四肢、肠系膜等动脉栓塞。微小栓子栓塞毛细血管产生皮肤瘀点，即欧氏小结（Osler's node）。肾栓塞时可致梗死、局灶性肾炎或弥漫性肾小球肾炎。脑栓塞时可发生脑膜、脑实质、脊髓、颅神经等弥漫性炎症，产生出血、水肿、脑软化、脑脓肿、颅内动脉瘤破裂等病变。后者破裂可引起颅内各部位的出血如脑出血、蜘蛛膜下腔出血。

【临床表现】 起病缓慢,症状多种多样。大多数患者有器质性心脏病,部分病人发病前有龋齿、扁桃体炎、静脉插管、介入治疗或心内手术史。

1. 感染症状 发热是最常见的症状，几乎所有的病例都有过不同程度的发热，热型不规则，热程较长，个别病例无发热，此外患者有疲乏、盗汗、食欲减退、体重减轻、关节痛、皮肤苍白等表现，病情进展较慢。

2. 心脏方面的症状 原有的心脏杂音可因心脏瓣膜的赘生物而发生改变，出现粗糙、响亮、呈海鸥鸣样或音乐样的杂音。原无心脏杂音者可出现音乐样杂音，约一半患儿由于心瓣膜病变、中毒性心肌炎等导致充血性心力衰竭，出现心音低钝、奔马律等。

3. 栓塞症状 视栓塞部位的不同而出现不同的临床表现，一般发生于病程后期，但约1/3的患者为首发症状，皮肤栓塞可见散在的小瘀点，指趾屈面可有隆起的紫红色小结节，略有触痛，此即欧氏小结。内脏栓塞可致脾大、腹痛、血尿、便血，有时脾大很显著。肺栓塞可有胸痛、咳嗽、咯血和肺部啰音。脑动脉栓塞则有头痛、呕吐、偏瘫、失语、抽搐甚至昏迷等。病程久者可见杵状指、趾，但无发绀。

同时具有以上三方面症状的典型患者不多，尤其2岁以下婴儿往往以全身感染症状为主，仅少数患儿有栓塞症状和/（或）心脏杂音。

【辅助检查】

1. 血培养 血细菌培养阳性是确诊感染性心内膜炎的重要依据，凡原因未明的发热、体温持续在1周以上，且原有心脏病者，均应反复多次进行血培养，以提高阳性率。若血培养阳性，尚应做药物敏感试验。

2. 超声心动图　超声心动图检查能够检出直径大于2mm以上的赘生物，因此对诊断感染性心内膜炎很有帮助，此外在治疗过程中超声心动图还可动态观察赘生物大小、形态、活动和瓣膜功能状态，了解瓣膜损害程度，对决定是否做换瓣手术有参考价值。该检查还可发现原有的心脏病。

3. CT检查　对怀疑有颅内病变者应及时做CT，了解病变部位和范围。

4. 其他　血常规可见进行性贫血，多为正细胞性贫血，白细胞数增高和中性粒细胞升高，血沉快，C反应蛋白阳性，血清球蛋白常常增多，免疫球蛋白升高，循环免疫复合物及类风湿因子阳性，尿常规有红细胞，发热期可出现蛋白尿。

【诊断】　对原有心脏病的患儿，如出现1周以上不明原因的发热应想到本病的可能，诊断除了病史、临床表现外，血培养是确诊的关键，超声心动图对判断赘生物的数目、大小、形态、位置和瓣膜的功能有重要的价值，但结果阴性不能排除本病的诊断。

【治疗】　总的原则是积极抗感染、加强支持疗法，但在应用抗生素之前必须先做几次血培养和药物敏感试验，以期对选用抗生素及剂量提供指导。

1. 抗生素　应用原则是早期、联合应用、剂量足、选用敏感的杀菌药、疗程要长。在具体应用时，对不同的病原菌感染选用不同的抗生素。

（1）草绿色链球菌：首选青霉素G2000万U/d，分4次，每6小时1次，静脉滴注，疗程4～6周；加庆大霉素4～6mg/（kg·d），每8小时1次，疗程2周；对青霉素过敏者可选用头孢菌素类或万古霉素。

（2）金黄色葡萄球菌：对青霉素敏感者选用青霉素G2000万U/d，加庆大霉素，用法同上；青霉素耐药才选用新青霉素Ⅱ或新青霉素Ⅲ 200～300mg/（kg·d），分4次，每6小时1次，静脉滴注。治疗不满意或对青霉素过敏者选用头孢菌素类或万古霉素：40～60mg/（kg·d），分2～3次静脉滴注，疗程6～8周。

（3）革兰阴性杆菌或大肠杆菌：选用氨苄青霉素300mg/（kg·d），分4次，每6小时1次，静脉滴注，疗程4～6周，或用头孢氧哌唑或头孢噻肟三嗪200mg/（kg·d），分4次，每6小时1次，静脉滴注，疗程4～6周，加用庆大霉素2周。绿脓杆菌感染可加用羟苄青霉素200～400mg/（kg·d），分4次，每6小时1次，静脉滴注。

（4）霉菌：应停用抗生素，选用二性霉素B0.1～0.25mg/（kg·d），以后每日逐渐增加至1mg/（kg·d），静脉滴注1次，可合用5-氟胞嘧啶50～150mg/（kg·d）。分3～4次服用。

（5）病原菌不明或术后者：选用新青霉素Ⅲ加氨苄青霉素及庆大霉素，或头孢菌素类，或万古霉素。

上述抗感染药物应连用4～8周，用至体温正常，栓塞现象消失，血象、血沉恢复正常，血培养阴性后逐渐停药。

2. 一般治疗　包括细心护理，保证病人充足的热量供应，可少量多次输新鲜血或血浆，也可输注丙种球蛋白。

3. 手术治疗　近年早期外科治疗感染性心内膜炎取得了良好效果。对心脏赘生物和污染的人造代用品清创、修复或置换损害的瓣膜，挽救了严重病人，提高了治愈率。手术指征为：①瓣膜功能不全引起的中、重度心力衰竭；②赘生物阻塞瓣；③反复发生栓塞；④霉菌感染；⑤经最佳抗生素治疗无效；⑥新发生的心脏传导阻滞。

【预后和预防】　在应用抗生素治疗前本病的死亡率几乎为100%。经合理应用抗生素治疗以来，近年病死率已下降为20%～25%。约有半数患儿可发生各种并发症如充血性心力衰竭、脑栓塞、肺栓塞、心脏瓣膜破坏、腱索断裂、动脉瘤形成等，残留严重瓣膜损伤者，需进行瓣膜修复或置换术。因此预防感染性心内膜炎发生显得极为重要。有先天性或风湿性心脏病患儿平时应注意口腔卫生，防止齿龈炎、龋齿；预防感染；若施行口腔手术、扁桃体摘除术、心导管和心脏手术时，可于术前1～2小时及术后48小时内肌注青霉素80万U/d，或长效青霉素120万U 1剂。青霉素过敏者，可选用头孢

菌素类或万古霉素静脉注射一次，然后改口服红霉素30mg/（kg·d），分4次服用，连续2天。

第八节 小儿心律失常的特点及治疗

儿科的心律失常（cardiac arrhythmia）可以是先天性的，也可以是获得性的如：风湿热、心肌炎；毒物、毒素；药物或心脏手术后。大多数心律失常并无生命危险，如单纯房性、室性早搏可存在正常儿童中，有些心律失常则可以构成对生命的威胁，主要危险是产生严重心动过缓或心动过速可导致心搏出量的降低，并可能引起晕厥或猝死。

一、过早搏动

【概述】 过早搏动（premature beat）是由心脏异位兴奋灶发放的冲动所引起，为小儿时期最常见的心律失常。异位起搏点可位于心房、房室交界或心室组织。分别引起房性、交界性及室性早搏，其中以室性早搏为多见。

【病因】 常见于无器质性心脏病的小儿。可由疲劳、精神紧张、植物神经功能不稳定等所引起，但也可发生于心肌炎、先天性心脏病或风湿性心脏病。有些药物如：拟交感胺类、洋地黄、奎尼丁中毒及缺氧、酸碱平衡失常、电解质紊乱（低血钾）、心导管检查、心脏手术等均可引起过早搏动。健康学龄儿童中约1%～2%有过早搏动。

【临床表现】 小儿症状较成人为轻，常缺乏主诉。个别年长儿可述心悸、胸闷、不适。早搏次数因人而异，同一患儿在不同时间亦可有较大出入。某些患儿于运动后心率增快时早搏减少，但也有反而增多者。前者常提示无器质性心脏病，后者则可能同时有器质性心脏病存在的可能。为了明确诊断，了解早搏的性质，必须作心电图检查。根据心电图有无P'波的存在、P'波的形态、P-R间期长短以及QRS波的形态来判断早搏属于何种类型。

【辅助检查】

1. 房性早搏（atrial premature beat）的心电图特征：① P'波提前p并可与前一心动的T波重叠；② P'-R间期在正常范围；③ 早搏后代偿间隙不完全；④ 如伴有变形的QRS波则为心室内差异传导所致（图13-18）。

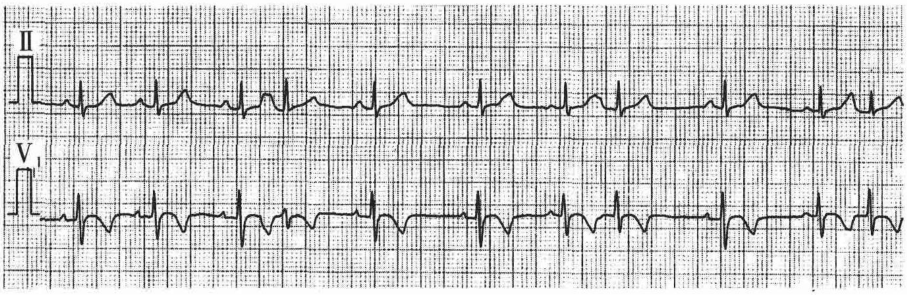


图13-18 房性早搏

2. 交界性早搏的心电图特征：① QRS波提前，形态、时限与正常窦性基本相同；②早搏所产生的QRS波前或后有逆行P'波，P'-R < 0.10s。有时P'波可与QRS波重叠，而辨认不清；③ 代偿间歇往往不完全（图13-19）。

3. 室性早搏（ventricular premature beat）的心电图特征：① QRS波提前，其前无异位P波；② QRS波宽大、畸形，T波与主波方向相反；③ 早搏后多伴有完全代偿间歇（图13-20）。

【治疗】 必须针对基本病因治疗原发病。一般认为若早搏次数不多，无自觉症状，或早搏虽频发呈联律性，但形态一致，活动后减少或消失无需用药治疗。有些病人早搏可持续多年，但不少病人最终自行消退。对在器质性心脏病基础上出现的早搏或有自觉症状、心电图上呈多源性者，则

应予以抗心律失常药物治疗。根据早搏的不同类型选用药物。可服用心律平或心得安等β受体阻滞剂。房性早搏若用之无效可改用洋地黄类。室性早搏必要时可选用利多卡因、慢心律和乙吗噻嗪等。

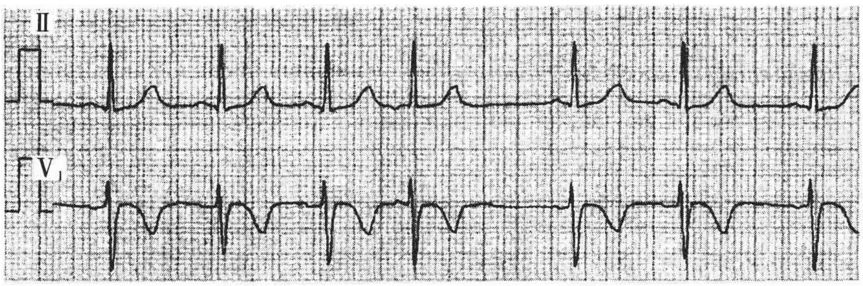


图13-19　交界性早搏

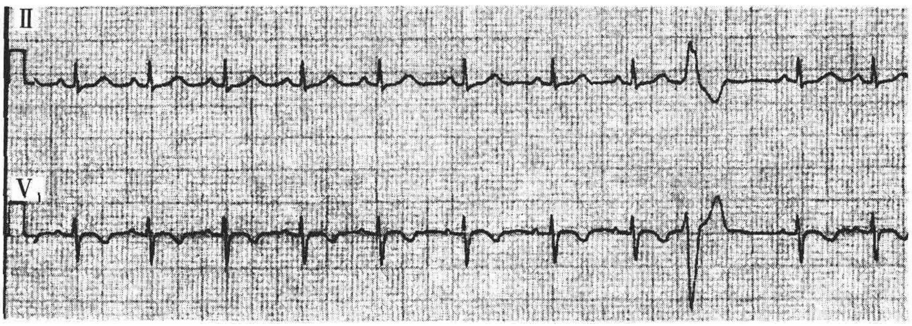


图13-20　室性早搏

二、阵发性室上性心动过速

【概述】　阵发性室上性心动过速（superventricular tachycardia）是小儿最常见的异位快速心律失常。是指异位激动在希氏束以上的心动过速。主要由折返机制造成，少数为自律性增高或平行心律。本病是对药物反应良好的儿科急症之一，但若不及时治疗易致心力衰竭。本病可发生于任何年龄，容易反复发作，但初次发病以婴儿时期多见。

【病因】　可发生于先天性心脏病、预激综合征、心肌炎、心内膜弹力纤维增生症等疾病基础上。但多数患儿无器质性心脏疾患。感染为常见诱因，但也可因疲劳、精神紧张、过度换气、心脏手术时和手术后、心导管检查等诱发。

【临床表现】　小儿常突然烦躁不安，面色青灰，皮肤湿冷，呼吸增快，脉搏细弱，常伴有干咳，有时呕吐。年长儿还可自诉心悸、心前区不适、头晕等。发作时心率突然增快在160～300次/min之间，多数在200次/min以上，一次发作可持续数秒钟至数日。发作停止时心率突然减慢，恢复正常。此外，听诊时第一心音强度完全一致，发作时心率较固定而规则阵发性等为本前病的特征。发作持续超过24小时者，易引发心力衰竭。

【辅助检查】

1. X线检查　取决于原来有无心脏器质性病变和心力衰竭。透视下见心脏搏动减弱。

2. 心电图检查　P波形态异常，往往较正常时小，常与前一心动的T波重叠，以致无法辨认。如能见到P波则P-R间期常在0.08～0.13秒。QRS波形态同窦性（图13-21）。发作持续时间较久者，可有暂时性ST段及T波改变。部分患儿在发作间歇期可有预激综合征表现。发作的突然起止提示这类心律失常。以往的发作史对诊断也很有帮助。体格检查心律绝对规则、匀齐、心音强度一致，心率往往超出一般窦性范围，再结合上述心电图特征，诊断不太困难，但有时需与窦性心动过速及室性心动过速相鉴别。

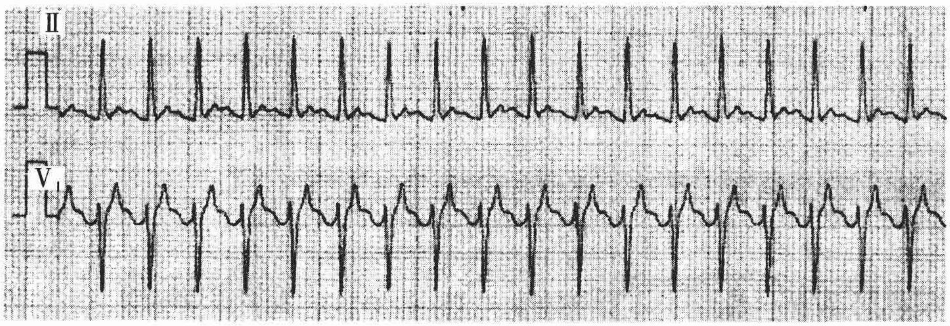


图13-21 阵发性室上性心动过速

【治疗】

1. 兴奋迷走神经终止发作 对无器质性心脏病，无明显心衰者可先用此方法刺激咽部以压舌板或手指刺激患儿咽部，使之产生恶心、呕吐及使患儿深吸气后屏气。

2. 以上方法无效时可试用压迫颈动脉窦法 在甲状软骨水平扪到颈动脉搏动，以大拇指向颈椎方向压迫，先压迫右侧，时间为10～20秒，如无效可用同样方法法再试压左侧，但禁忌两侧同时压迫。一旦心律转为正常，便停止压迫。

3. 潜水反射法 用于年长儿或婴儿，将5℃左右冷水毛巾敷于面部15秒左右。年长儿可令其吸气后屏气，将面部浸入5℃冷水，未终止者可停数分钟后重复。

4. 以上方法无效或当即有效但很快复发时，可考虑下列药物治疗。

（1）洋地黄类药物：对病情较重，发作持续24小时以上，有心力衰竭表现者，宜首选洋地黄类药物。此药能增强迷走神经张力，减慢房室交界处传导，并能增强心肌收缩力，控制心力衰竭。室性心动过速或洋地黄中毒引起的室上性心动过速禁用此药。低钾、心肌炎、阵发性室上性心动过速伴房室传导阻滞或肾功能减退者慎用。

（2）β受体阻滞剂：可试用心得安小儿静注剂量为每次0.01～0.15mg/kg，以5%葡萄糖溶液稀释后缓慢推注，不少于5～10分钟，必要时每6～8小时重复1次。重度房室传导阻滞，伴有哮喘症及心力衰竭者禁用。

（3）异搏定：为选择性钙离子拮抗剂。抑制钙离子进入细胞内，疗效显著。不良反应为血压下降，并能加重房室传导阻滞。剂量为每次0.1mg/kg，静脉滴注或缓慢推注，不超过1mg/min。

（4）升压药物：通过升高血压，使迷走神经兴奋对阵发性室上性心动过速伴有低血压者更适宜。常用制剂有甲氧胺（美速克新命）、去氧肾上腺素（新福林）等。因增加心脏后负荷，需慎用。

5. 电学治疗 对个别药物疗效不佳者，除洋地黄中毒外可考虑用直流电同步电击转律。有条件者，可使用经食道心房调搏或经静脉右房内调搏终止室上速。

6. 射频消融术（radiofrequency ablation） 药物治疗无效，发作频繁，逆传型房室折返型可考虑使用此方法。

三、室性心动过速

【概述】 室性心动过速（ventricular tachycardia）是指起源于希氏束分叉处以下的3～5个以上宽大畸形QRS波组成的心动过速。

【病因】 可由心脏手术、心导管检查、严重心肌炎、先天性心脏病、感染、缺氧、电解质紊乱等原因引起。但不少病例其病因不易确定。

【临床表现】 与阵发性室上性心动过速相似，但症状比较严重。小儿烦躁不安、苍白、呼吸急促。年长儿可主诉心悸、心前区疼痛，严重病例可有晕厥、休克、充血性心力衰竭等。发作短暂者血液动力学的改变较轻；发作持续24小时以上者则可发生显著的血液动力学改变。体检发现心率增快，常在150次/min以上，节律整齐，心音可有强弱不等现象。

【辅助检查】

心电图特征 ①心室率常在150～250次/分钟之间。QRS波宽大畸形，时限增宽。②T波方向与QRS波主波相反。P波与QRS波之间无固定关系。③Q-T间期多正常，可伴有Q-T间期延长，多见于多形性室速（图13-22）。④心房率较心室率缓慢，有时可见到室性融合波或心室夺获。心电图是诊断室性心动过速的重要手段，但有时与室上性心动过速伴心室内差异传导的鉴别比较困难，必须综合临床病史、体检、心电图特点、对治疗措施的反应等仔细加以区别。

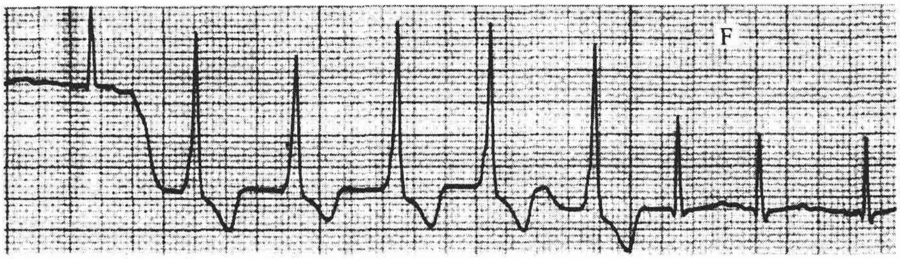


图13-22 室性心动过速

【治疗】 室性心动过速是一种严重的快速心律失常，可发展成心室颤动，致心脏性猝死。同时有心脏病存在者病死率可达50%以上，所以必须及时诊断，予以适当处理。

药物可选用利多卡因每次0.5～1.0mg/kg静脉滴注或缓慢推注。必要时可每隔10～30分钟重复，总量不超过5mg/kg。此药能控制心动过速，但作用时间很短，剂量过大能引起惊厥、传导阻滞等毒性反应。伴有血压下降或心力衰竭者首选同步直流电击复律［1～2J/（s · kg）］，转复后再用利多卡因维持。预防复发可用口服慢心律、心律平、乙吗噻嗪。

对多型性室速伴Q-T间期延长者，如为先天性因素，则首选β受体阻滞剂，禁忌Ia，Ic，及Ⅲ类药物和异丙基肾上腺素。而后天性因素所致者，可选用异丙基肾上腺素，必要时可试用利多卡因。

四、房室传导阻滞

【概述】 房室传导阻滞（AV Block）是指由于房室传导系统膜部位的不应期异常延长，激动心房向心室传播过程中传导延缓或部分甚至全部不能下传的现象，临床上将房室传导阻滞分为三度。①Ⅰ度房室传导阻滞。房室传导时间延长，心电图表现为P-R间期超过正常范围，但每个心房激动都能下传到心室（13-23）；②Ⅱ度房室传导阻滞。Ⅱ度房室传导阻滞时窦房结的冲动不能全部传达心室因而造成不同程度的漏搏。通常又可分为两型。莫氏Ⅰ型，又称为文氏现象。特点是P-R间期逐步延长，最终P波后不出现QRS波，在P-R间期延长的同时，R-R间期往往逐步缩短，且脱漏的前后两个R波的距离小于最短的R-R间期的两倍（图13-24）。莫氏Ⅱ型，此型特点为P-R间期固定不变，心房搏动部分不能下传到心室，发生间歇性心室脱漏。且常伴有QRS波的增宽（图13-25）；③Ⅲ度房室传导阻滞。此时，房室传导组织有效不应期极度延长，图13-23使P波全部落在了有效不应期内，完全不能下传到心室，心房与心室各自独立活动，彼此无关。心室率较心房率慢（图13-26）。

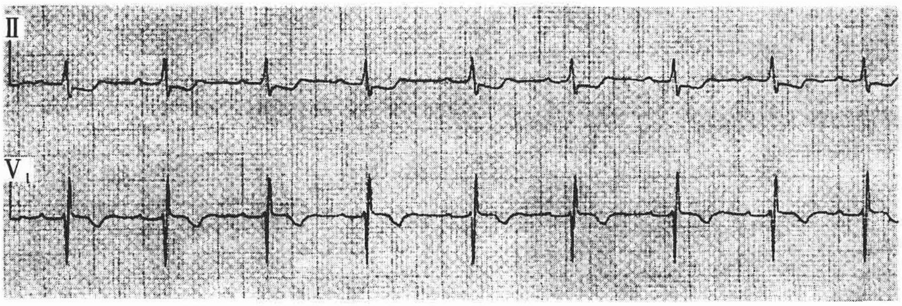


图13-23 Ⅰ度房室传导阻滞

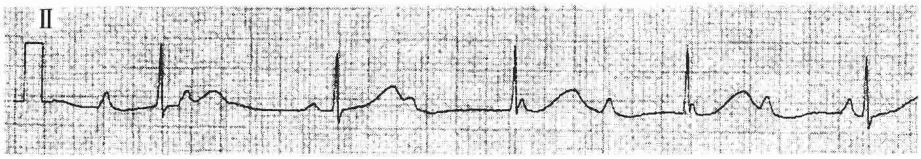


图13-24 莫氏Ⅰ型

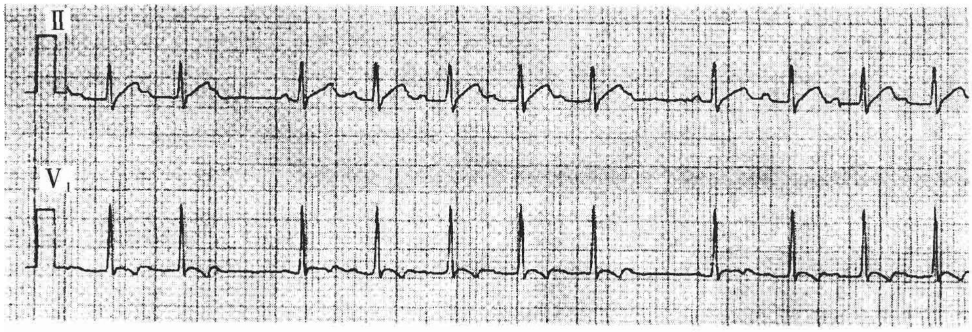


图13-25 莫氏Ⅱ型

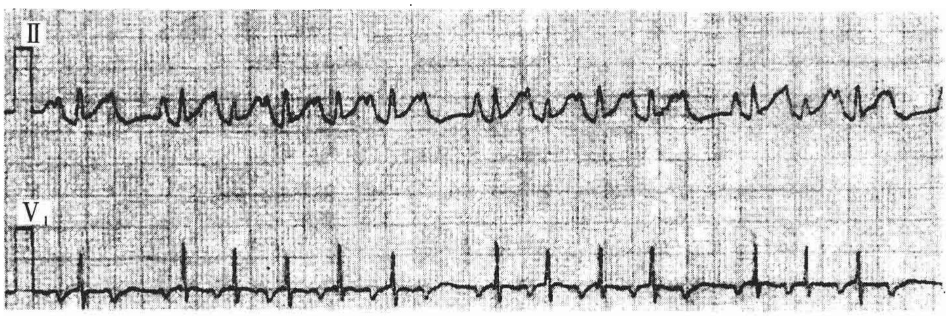


图13-26 Ⅲ度房室传导阻滞

【病因】 Ⅰ度房室传导阻滞在小儿中比较常见。大部分由急性风湿性心脏炎引起，但也可发生于发热、心肌炎、肾炎、先天性心脏病以及个别正常小儿。在应用洋地黄时也能延长P-R间期。部分正常小儿静卧后P-R间期延长，直立或运动后可使P-R间期缩短至正常，此种情况说明P-R间期延长与迷走神经的张力过高有关。Ⅱ度房室传导阻滞产生原因有风湿性心脏病、各种原因引起的心肌炎、严重缺氧、心脏手术后及先天性心脏病（尤其是大动脉错位）等。Ⅲ度房室传导阻滞，又称完全性房室传导阻滞，小儿较少见。病因可分为获得性与先天性两种。获得性者以心脏手术引起的最为常见，尤其是发生于大型室间隔缺损，法洛四联症、主动脉瓣下狭窄等心脏病手术后；其次为心肌炎，如病毒性或白喉引起的心肌炎；此外，新生儿低血钙与酸中毒也可引起暂时性第三度房室传导阻滞。先天性房室传导阻滞中约有50%患儿的心脏并无形态学改变，部分患儿合并先天性心脏病或心内膜弹力纤维增生症等。

【临床表现】 Ⅰ度房室传导阻滞本身对血液动力学并无不良影响，临床听诊，除第一心音较低钝外，并无其他特殊体征，诊断主要通过心电图检查。但小儿P-R间期延长，直立或运动后可使P-R间期缩短至正常。此种情况说明P-R间期延长与迷走神经的张力过高有关。

Ⅱ度房室传导阻滞的临床表现取决于基本心脏病变以及由传导阻滞而引起的血液动力学改变。当心室率过缓时可引起胸闷、心悸，甚至产生眩晕和晕厥。听诊时除原有心脏疾患所产生的听诊改变外，尚可发现心律不齐，脱漏搏动。莫氏Ⅰ型比Ⅱ型为常见，但第Ⅱ型的预后则比较严重，容易发展为完全性房室传导阻滞，发生阿-斯综合征。

Ⅱ度房室传导阻滞的治疗应针对原发疾病。当心室率过缓、心脏搏出量减少时，可用阿托品、异丙肾上腺素治疗。预后与心脏的基本病变有关。由心肌炎引起者最后完全恢复；当阻滞位于房室束远端，有QRS波增宽者预后较严重。可能发展为完全性房室传导阻滞。

Ⅲ度房室传导阻滞部分小儿并无主诉，获得性者以及伴有先天性心脏病者病情较重，因心搏出量减少而自觉乏力、眩晕、活动时气短。最严重的表现为阿-斯综合征发作，小儿知觉丧失，甚至发生死亡。某些小儿则表现为心力衰竭以及对应激状态的耐受能力降低。体格检查时脉率缓慢而规则。第一心音强弱不一，有时可闻及第三心音或第四心音。绝大多数患儿心底部可听到Ⅰ～Ⅱ级喷射性杂音，为心脏每次搏出量增加引起的半月瓣相对狭窄所致。由于经过房室瓣的血量也增加，所以可闻及舒张中期杂音。X线检查发现不伴有其他心脏疾患的Ⅲ度房室传导阻滞者中60%患儿亦有心脏增大。

【治疗】

1. Ⅰ度房室传导阻滞应着重病因治疗，基本上不需特殊治疗，预后较好。

2. Ⅱ度房室传导阻滞的治疗应针对原发疾病。当心室率过缓、心脏搏出量减少时，可用阿托品、异丙肾上腺素治疗。预后与心脏的基本病变有关。由心肌炎引起者最后完全恢复；当阻滞位于房室束远端，有QRS波增宽者预后较严重。可能发展为完全性房室传导阻滞。

3. Ⅲ度房室传导阻滞有心功能不全症状或阿-斯综合征表现者需积极治疗。纠正缺氧与酸中毒可改善传导功能。由心肌炎或手术暂时性损伤引起者，肾上腺皮质激素可消除局部水肿。可口服阿托品、麻黄素，或异丙基肾上腺素舌下含服，重症者应用阿托品0.01～0.03mg/kg皮下或静脉注射，异丙肾上腺素1mg溶于5%～10%葡萄糖溶液250ml中，持续静脉滴注，速度为0.05～2μg/（kg·min），然后根据心率调整速度。

4. 具备以下条件者应考虑安装起搏器：反复发生阿-斯综合征，药物治疗无效或伴心力衰竭者。一般先安装临时起搏器，经临床治疗可望恢复正常，若观察4周左右仍未恢复者，考虑安置永久起搏器。

（桂永浩）

第十四章　泌尿系统疾病

第一节　小儿泌尿系统解剖生理特点及检查方法

一、解剖特点

（一）肾脏　小儿年龄愈小，肾脏相对愈重，新生儿两肾重量约为体重的1/125，而成人两肾重量约为体重的1/220。婴儿肾脏位置较低，其下极可低至髂嵴以下第4腰椎水平，2岁以后始达髂嵴以上。由于右肾上方有肝脏，故右肾位置稍低于左肾。由于婴儿肾脏相对较大，位置又低，加之腹壁肌肉薄而松弛，故2岁以内健康小儿腹部触诊时容易扪及肾脏。由于胚胎发育残留痕迹，婴儿肾脏表面呈分叶状，至2～4岁时，分叶完全消失。

（二）输尿管　婴幼儿输尿管长而弯曲，管壁肌肉和弹力纤维发育不良，容易受压及扭曲而导致梗阻，易发生尿潴留而诱发感染。

（三）膀胱　婴儿膀胱位置比年长儿高，尿液充盈时，膀胱顶部常在耻骨联合之上，顶人腹腔而容易触到，随年龄增长逐渐下降至盆腔内。

（四）尿道　新生女婴尿道长仅1cm（性成熟期3～5cm），且外口暴露而又接近肛门，易受细菌污染。男婴尿道虽较长，但常有包茎，尿垢积聚时也易引起上行性细菌感染。

二、生理特点

肾脏有许多重要功能：①排泄体内代谢终末产物如尿素、有机酸等；②调节机体水、电解质、酸碱平衡，维持内环境相对稳定；③内分泌功能，产生激素和生物活性物质如促红细胞生成素、肾素、前列腺素等。肾脏完成其生理活动，主要通过肾小球滤过和肾小管重吸收、分泌及排泄。小儿肾脏虽具备大部分成人肾的功能，但其发育是由未成熟逐渐趋向成熟。在胎龄36周时肾单位数量已达成人水平（每肾85万～100万），出生后上述功能已基本具备，但调节能力较弱，贮备能力差，一般至1～1.5岁时达到成人水平。

（一）胎儿肾功能　人胎于12周末，由于近曲小管刷状缘的分化及小管上皮细胞开始运转，已能形成尿。但此时主要通过胎盘来完成机体的排泄和调节内环境稳定，故无肾的胎儿仍可存活和发育。

（二）肾小球滤过率（GFR）　新生儿出生时GFR平均约20ml/（min·1.73m^2），早产儿更低，生后1周为成人的1/4，3～6个月为成人1/2，6～12个月为成人3/4，故不能有效地排出过多的水分和溶质。2岁GFR达成人水平〔青年男性：130ml/(min·1.73m^2)；青年女性：120ml/（min·1.73m^2)〕。

血肌酐作为反映肾小球滤过功能的常用指标，由于身高和肌肉发育等因素影响，不同年龄儿童有不同的正常参考值（表14-1）。

表14-1 正常小儿血清肌酐浓度（μmol/L）

年龄（岁）	新生儿	0.5～3	～5	～7	～9	～11	～18
肌酐浓度	44.2	28.3	33.6	37.1	44.2	46.0	50～80
（X±SD）	±7.1	±6.2	±6.2	±7.1	±8.8	±8.0	

（三）肾小管重吸收及排泄功能 新生儿葡萄糖肾阈较成人低，静脉输入或大量口服葡萄糖时易出现糖尿。氨基酸和磷的肾阈也较成人低。新生儿血浆中醛固酮浓度较高，但新生儿近端肾小管回吸收钠较少，远端肾小管回吸收钠相应增加，生后数周近端肾小管功能发育成熟，大部分钠在近端肾小管回吸收，此时醛固酮分泌也相应减少。新生儿排钠能力较差，如输入过多钠，容易发生钠潴留和水肿。低体重儿排钠较多，如输入不足，可出现钠负平衡而致低钠血症。生后头10天的新生儿，钾排泄能力较差，故有血钾偏高。

（四）浓缩和稀释功能 新生儿及幼婴由于髓袢短，尿素形成量少（婴儿蛋白合成代谢旺盛）以及抗利尿激素分泌不足，使浓缩尿液功能不足，在应激状态下保留水分的能力低于年长儿和成人。婴儿每由尿中排出1mmol溶质需水分1.4～2.4ml，而成人仅需0.7ml。脱水时幼婴尿渗透压最高不超过700mmol/L，而成人可达1400mmol/L，故入量不足时易发生脱水甚至诱发急性肾功能不全。新生儿及幼婴尿稀释功能接近成人，可将尿稀释至40mmol/L，但因GFR较低，大量水负荷或输液过快时易出现水肿。

（五）酸碱平衡 新生儿及婴幼儿易发生酸中毒，主要原因有：①肾保留HCO_3^-的能力差，碳酸氢盐的肾阈低，仅为19～22mmol/L；②泌NH_3和泌H^+的能力低；③尿中排磷酸盐量少，故排出可滴定酸的能力受限。

（六）肾脏的内分泌功能 新生儿的肾脏已具有内分泌功能，其血浆肾素、血管紧张素和醛固酮均高于成人，生后数周内逐渐降低。新生儿肾血流量低，因而前列腺素合成速率较低。由于胎儿血氧分压较低，故胚肾合成促红细胞生成素较多，生后随着血氧分压的增高，促红细胞生成素合成减少。婴儿血清1，25（OH）$_2D_3$水平高于儿童期。

（七）小儿排尿及尿液特点

1. 排尿次数 93%新生儿在生后24h内，99%在48h内排尿。生后头几天内，因摄入量少，每日排尿仅4～5次；1周后，因小儿新陈代谢旺盛，进水量较多而膀胱容量小，排尿突增至每日20～25次；1岁时每日排尿15～16次，至学龄前和学龄期每日6～7次。

2. 排尿控制 正常排尿机制在婴儿期由脊髓反射完成，以后建立脑干-大脑皮层控制，至3岁已能控制排尿。在1.5～3岁之间，小儿主要通过控制尿道外括约肌和会阴肌控制排尿，若3岁后仍保持这种排尿机制，不能控制膀胱逼尿肌收缩，则出现不稳定膀胱，表现为白天尿频尿急，偶然尿失禁和夜间遗尿。

3. 每日尿量 小儿尿量个体差异较大，新生儿生后48小时正常尿量一般每小时为1～3ml/kg，2天内平均尿量为30～60ml/d，3～10天为100～300ml/d，～2个月为250～400ml/d，～1岁为400～500ml/d，～3岁为500～600ml/d，～5岁为600～700ml/d，～8岁为600～1000ml/d，～14岁为800～1400ml/d，>14岁为1000～1600ml/d。若新生儿尿量每小时<1.0ml/kg为少尿，每小时<0.5ml/kg为无尿。学龄儿童每日排尿量少于400ml，学龄前儿童少于300ml，婴幼儿少于200ml时为少尿；每日尿量少于50ml为无尿。

4. 尿的性质

（1）尿色：生后头2～3天尿色深，稍混浊，放置后有红褐色沉淀，此为尿酸盐结晶。数日后尿色变淡。正常婴幼儿尿液淡黄透明，但在寒冷季节放置后可有盐类结晶析出而变混，尿酸盐加热后，磷酸盐加酸后可溶解，可与脓尿或乳糜尿鉴别。

（2）酸碱度：生后头几天因尿内含尿酸盐多而呈强酸性，以后接近中性或弱酸性，pH多为

5～7。

（3）尿渗透压和尿比重：新生儿的尿渗透压平均为240mmol/L，尿比重为1.006～1.008，随年龄增长逐渐增高；婴儿尿渗透压为50～600mmol/L，1岁后接近成人水平，儿童通常为500～800mmol/L，尿比重范围为1.003～1.030，通常为1.011～1.025。

（4）尿蛋白：正常小儿尿中仅含微量蛋白，通常≤100mg/（m^2·24h），定性为阴性；一次随机尿的尿蛋白（mg/dL）/肌酐（mg/dL）≤0.2。若尿蛋白含量＞150mg/d或＞4mg/（m^2·h），或＞100mg/L，定性试验阳性为异常。尿蛋白主要来自血浆蛋白，2/3为白蛋白，1/3为Tamm-Horsfall蛋白和球蛋白。

（5）尿细胞和管型：正常新鲜尿液离心后沉渣镜检，红细胞＜3个/HP，白细胞＜5个/HP，偶见透明管型。12h尿细胞计数（Addis count），红细胞＜50万，白细胞＜100万，管型＜5000个，为正常。

三、肾脏疾病的检查方法

（一）尿液分析　尿液检查是肾脏病学检查的主要内容，包括尿量、尿色、透明度、气味、比重、渗透压、酸碱度、尿蛋白、尿有形成分、尿糖、尿酶、尿氨基酸、尿肌酐、尿电解质、尿细菌学检查等。还有一些特殊成分的检查如尿中免疫球蛋白、特异性抗体、乙肝抗原标志物、白细胞介素、细胞因子、激素、有机酸、尿胆原、药物及其代谢产物、毒物等。

（二）血液学检查　可根据病情需要选择：①感染病原学证据的检查，如抗链球菌溶血素O（ASO），各种病毒相关抗原、抗体等；②血清电解质浓度；③肝功能；④血脂；⑤血清循环免疫复合物（CIC），免疫球蛋白、补体水平；⑥抗中性粒细胞胞浆抗体；⑦血浆蛋白电泳；⑧狼疮全套检查及盐水可提出核抗原（ENA）抗体测定；⑨血常规、血小板计数、血沉等；⑩凝血与纤溶系统检查。

（三）肾功能检查

1. 肾小球功能检查　包括血尿素氮（BUN）、血肌酐（SCr）、血清胱蛋白酶抑制剂C测定（cystatin C）、肾小球滤过率（GFR）、肾小球滤过分数（FF）、肾血浆流量（RPF）及放射性核素肾图等。血中β_2-微球蛋白（β_2M）测定，升高表示肾小球滤过功能降低。

2. 肾小管功能检查　①肾小管葡萄糖最大吸收量（TmG）测定是检查近端肾小管最大重吸收能力；②肾小管对氨基马尿酸最大排泄量（TmPAH）测定是检查近端肾小管排泌功能；③尿浓缩和稀释试验；④肾小管酸中毒的酸碱负荷试验；⑤尿酶检查：尿溶菌酶来自血液，经肾小球滤过，大部分为肾小管所重吸收，尿中该酶升高，表示肾小管吸收功能障碍；N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（NAG）和γ-谷氨酸转肽酶（γ-GT）分别存在于近端肾小管上皮细胞溶酶体和刷状缘，两酶释出愈多，表示肾小管损伤程度愈重。

3. 分肾功能检查　包括排泄性静脉肾盂造影（IVP）、放射性核素肾图、肾显像、肾动脉血管造影等。

4. 肾脏内分泌功能检查　肾脏内分泌功能包括三部分：①肾内分泌的内分泌激素，如肾素、血管紧张素、前列腺素、促红细胞生成素等；②以肾脏作为靶器官的肾外分泌的多种激素，如抗利尿激素、甲状旁腺激素等；③以肾脏作为降解场所的肾外分泌的内分泌激素，如胰岛素等。测定这些激素的浓度或活性，可了解肾脏在内分泌方面的功能，从而帮助病情的分析和疾病的诊断及治疗。

（四）影像学检查

1. B型超声波检查　可检测肾脏位置、大小，了解肾结构有无异常，有无积水、囊肿、占位性病变及结石等。

2. X线检查　腹部平片可观察肾脏有无钙化病灶及不透X线结石。静脉肾盂造影（IVP）用以了解肾脏排泌功能、肾位置、形态、结构，有无先天畸形、结石、结核、肿瘤、尿路梗阻等。排尿

性膀胱尿路造影可确定有无膀胱输尿管反流及严重程度。其他尚有肾血管造影、数字减影血管造影（DSA）、CT检查等可结合临床选用。

3. 放射性核素检查　目前检测儿童肾脏疾病常用的放射性核素检查方法有肾动态显影，肾静态显影和膀胱显影。可估价肾脏的血液供应、显示肾实质功能和形态，对上尿路梗阻性疾病、肾内占位性病变的诊断和鉴别诊断有较大的临床价值，并可提供功能方面的定量数据，如肾有效血浆流量（FRPF）、GFR等，便于判断疾病的转归和疗效，是急性肾小管坏死、肾梗死诊断的首选方法。99mTc DTPA肾动态显像目前已成为单侧肾血管性高血压的常规筛选试验。67Ga肾显像还有利于发现隐匿性肾盂肾炎或间质性肾炎。

（五）肾穿刺活组织检查　包括光镜、电镜及免疫荧光检查，以明确病理分型、病变严重程度及活动情况，对指导治疗和估计预后起重要作用。由于此项检查有一定损伤性，故须严格掌握适应证。

1. 肾活检的适应证　①非典型或重症急性肾炎综合征或病程大于3个月者；②急进性肾小球肾炎；③原因不明的持续性或发作性血尿病程持续3个月以上者；④隐匿性肾炎、迁延性肾炎、慢性肾炎；⑤无症状持续性非直立性蛋白尿，24小时尿蛋白定量 > 1g者；⑥对糖皮质激素呈依赖、耐药或多次复发的肾病综合征及先天性或婴儿型（生后第1年内）肾病综合征；⑦不明原因的急、慢性肾衰竭；⑧肾小管间质性肾炎；⑨继发性肾炎如狼疮性肾炎、乙肝病毒相关肾炎和紫癜性肾炎、结节性多动脉炎等；⑩遗传性肾小球肾炎；⑪溶血尿毒综合征；⑫肾移植后排斥反应。

2. 肾活检的禁忌证　①肾脏畸形，包括多囊肾、孤立肾、马蹄肾、对侧肾发育不良及萎缩肾、或肾动脉狭窄者；②急性肾内感染者（含肾结核或肾周围脓肿）；③肾肿瘤，血管瘤及肾囊肿；④出血性疾病或出血倾向未纠正者；⑤严重高血压或血压控制正常在一周以内者；⑥骨骼发育畸形使肾脏定位困难者；⑦肾盂积水者。

第二节　小儿肾小球疾病的分类

一、小儿肾小球疾病的临床分类

中华医学会儿科分会肾脏病学组于2000年11月珠海会议对1981年修订的关于小儿肾小球疾病临床分类再次修订如下：

（一）原发性肾小球疾病（primary glomerular diseases）

1. 肾小球肾炎（glomerulonephritis）

（1）急性肾小球肾炎（acute glomerulonephritis，AGN）：急性起病，多有前期感染，以血尿为主，伴不同程度的蛋白尿，可有水肿、高血压或肾功能不全，病程多在1年内。可分为：①急性链球菌感染后肾小球肾炎（acute poststreptococcal glomerulonephritis，APSGN）：有链球菌感染的血清学证据，起病6～8周内有血补体低下。②非链球菌感染后肾小球肾炎（non-poststreptococcal glomerulonephritis）。

（2）急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN）：起病急，有尿改变（血尿、蛋白尿、管型尿）、高血压、水肿，并常有持续性少尿或无尿，进行性肾功能减退。若缺乏积极有效的治疗措施，预后严重。

（3）迁延性肾小球肾炎（persistent glomerulonephritis）：指有明确急性肾炎病史，血尿和/或蛋白尿迁延达1年以上，或没有明确急性肾炎病史，但血尿和蛋白尿超过半年，不伴肾功能不全或高血压。

（4）慢性肾小球肾炎（chronic glomerulonephritis）：病程超过1年，或隐匿起病，有不同程度的肾功能不全或肾性高血压的肾小球肾炎。

2. 肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）

诊断标准：大量蛋白尿（尿蛋白3+～4+；24小时尿蛋白定量≥50mg/kg）；低白蛋白血症；血浆胆固醇高于5.7mmol/L；一定程度的水肿。以上四项中以大量蛋白尿和低白蛋白血症为必要条件。

依临床表现分为两型：单纯型肾病（simple type NS）和肾炎型肾病（nephritic type NS）。

凡具有以下四项之一或多项者属于肾炎型肾病：①2周内分别3次以上离心尿检查RBC > 10个/HPF，并证实为肾小球源性血尿者；②反复或持续高血压，并除外糖皮质激素等原因所致。学龄儿童≥130/90mmHg，学龄前儿童≥120/80mmHg；③肾功能不全，并排除由于血容量不足等所致；④持续低补体血症。

3. 孤立性血尿或蛋白尿（isolated hematuria or proteinuria）

（1）孤立性血尿（isolated hematuria）：指肾小球源性血尿，分为持续性（persistent）和复发性（recurrent）；

（2）孤立性蛋白尿（isolated hematuria）：分为体位性（thostatic）和非体位性（non-thostatic）。

（二）继发性肾小球疾病（secondary glomerular diseases）

1. 紫癜性肾炎（purpura nephritis）。

2. 狼疮性肾炎（lupus nephritis）。

3. 乙肝病毒相关性肾炎（HBV-associated glomerulonephritis）。

4. 其他　毒物、药物中毒，或其他全身性疾患致的肾炎及相关性肾炎。

（三）遗传性肾小球疾病（hereditary glomerular diseases）

1. 先天性肾病综合征（congenital nephrotic syndrome）　指在生后3个月内发病，临床表现符合肾病综合征，可除外继发所致者（如TORCH或先天性梅毒感染所致等），分为：

（1）遗传性：芬兰型，法国型（弥漫性系膜硬化，DMS）。

（2）原发性：指生后早期发生的原发性肾病综合征。

2. 遗传性进行性肾炎（hereditary progressive nephritis），即Alport综合征。

3. 家族性再发性血尿（familiar recurrent hematuria）。

4. 其他，如甲-膑综合征。

二、肾小球疾病的病理分类

原发性肾小球疾病病理分型参照联合国世界卫生组织（WHO）1982年的分类：

（一）微小病变和轻微病变

（二）局灶-节段性病变　①局灶-节段性增生性肾炎；②局灶-节段性坏死性肾炎；③局灶-节段性肾小球硬化。

（三）弥漫性肾小球肾炎

1. 非增生性病变　膜性肾小球肾炎（膜性肾炎）。

2. 增生性肾小球肾炎　①系膜增生性肾小球肾炎（非IgA性）；②毛细血管内增生性肾小球肾炎（内皮系膜增生性肾炎）；③系膜毛细管性肾小球肾炎（膜增生性肾炎Ⅰ、Ⅲ型）；④致密沉积物病（膜增生性肾炎Ⅱ型）；⑤新月体性肾小球肾炎（毛细血管外增生性肾炎）。

3. 硬化性肾小球肾炎。

（四）IgA肾病

（五）未分类的其他肾小球肾炎

三、临床分类与病理分类的相关性

大量的临床和病理观察可见某种临床类型有多种病理变化，但以某种或几种病理类型最常见；同样某种病理类型也见于多种肾小球疾病，其中也有某种或几种最常见。所以了解肾小球疾病临床类型与病理类型的相关性，已成为儿肾临床医师与肾脏病理医师共同关注的问题。

（一）原发性肾小球疾病常见的病理类型

1. 急性肾炎综合征常见的肾脏病理类型　①毛细血管内增生性肾小球肾炎；②新月体性肾小球肾炎；③系膜毛细血管性肾小球肾炎；④致密沉积物病；⑤局灶增生性肾小球肾炎；⑥硬化性肾小球肾炎；⑦系膜增生性肾小球肾炎；⑧IgA肾病。

2. 急进性肾炎综合征常见的肾脏病理类型　①新月体性肾小球肾炎；②毛细血管内增生性肾小球肾炎；③伴新月体的系膜毛细血管性肾小球肾炎；④伴新月体的致密沉积物病；⑤伴新月体的膜性肾小球肾炎；⑥坏死性肾小球肾炎。

3. 慢性肾炎综合征常见的肾脏病理类型　①系膜增生性肾小球肾炎；②系膜毛细血管性肾小球肾炎；③致密沉积物病；④IgA肾病；⑤膜性肾病；⑥局灶节段性肾小球硬化；⑦硬化性肾小球肾炎；⑧终末期肾小球退行玻璃样变。

4. 肾病综合征常见的肾脏病理类型　①微小病变；②系膜增生性肾小球肾炎；③局灶节段性肾小球肾炎；④膜性肾病；⑤系膜毛细血管性肾小球肾炎；⑥致密沉积物病；⑦IgA肾病；⑧硬化性肾小球肾炎。

5. 孤立性血尿的常见病理类型　①局灶增生性肾小球肾炎；②系膜增生性肾小球肾炎；③IgA肾病；④系膜毛细血管性肾小球肾炎；⑤致密沉积物病；⑥局灶节段性肾小球硬化；⑦薄基膜病；⑧硬化性肾小球肾炎。

（二）原发性肾小球疾病常见病理分型与临床表型的对照关系

1. 微小病变的常见临床表型有　①肾病综合征激素敏感型；②肾病综合征激素抵抗型；③孤立性蛋白尿或/和镜下血尿。

2. 轻微病变的常见临床表型有　①肾病综合征；②孤立性蛋白尿或/和血尿；③持续的或反复发作的镜下血尿或肉眼血尿。

3. 局灶节段性肾小球硬化的临床表型有　①肾病综合征激素抵抗型及少数敏感型；②孤立性蛋白尿或/和血尿。

4. 局灶增生性肾小球肾炎的常见临床表型有　①孤立性蛋白尿或/和肉眼血尿或镜下血尿；②急性肾炎综合征；③肾病综合征。

5. 膜性肾病的常见临床表型　①肾病综合征；②孤立性蛋白尿或/和镜下血尿。

6. 弥漫性系膜增生性肾小球肾炎的常见临床表型有　①孤立性蛋白尿或/和血尿；②肾病综合征；③急性肾炎综合征。

7. 毛细血管内增生性肾小球肾炎常见的临床表型有　①急性链球菌感染后肾炎；②急性肾炎综合征；③急性肾炎综合征伴肾衰竭；④急性肾炎综合征伴大量蛋白尿。

8. 系膜毛细血管性肾小球肾炎常见的临床表型有　①慢性肾小球肾炎；②肾病综合征；③大量蛋白尿；④急性肾炎综合征；⑤肉眼血尿；⑥孤立性蛋白尿和/或血尿；⑦迅速进展的肾衰竭。

9. 新月体性肾小球肾炎常见的临床表型有　①急进性肾炎综合征；②肾病综合征。

10. 弥漫性硬化性肾小球肾炎的常见临床表型有　①慢性肾小球肾炎；②慢性肾衰竭。

11. IgA肾病常见的临床表型有　①持续性或反复发作性血尿；②孤立蛋白尿；③急性肾炎综合征；④少数肾病综合征；⑤缓慢进展的肾衰竭。

第三节　急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎（acute glomerulonephritis，AGN）简称急性肾炎，是指一组病因不一，临床表现为急性起病，多有前期感染，以血尿为主，伴不同程度蛋白尿，可有水肿、高血压，或肾功能不全等特点的肾小球疾患。可分为急性链球菌感染后肾小球肾炎（acute poststreptococcal glomerulonephritis，APSGN）和非链球菌感染后肾小球肾炎（non-poststreptococcal glomerulonephritis）。

本节急性肾炎主要是指ASPGN。

本病多见于儿童和青少年，以5～14岁多见，小于2岁少见，男女之比为2∶1。

【病因】 尽管本病有多种病因，但绝大多数的病例属急性链球菌感染后引起的免疫复合物性肾小球肾炎。溶血性链球菌感染后，肾炎的发生率一般在20%以内。急性咽炎（主要为12型）感染后肾炎发生率约为10%～15%，脓皮病与猩红热后发生肾炎者约1%～2%。

呼吸道及皮肤感染为主要前期感染。国内105所医院资料表明，各地区均以上呼吸道感染或扁桃体炎最常见，占51%，脓皮病或皮肤感染次之占25.8%。

除乙型溶血性链球菌之外，其他细菌如绿色链球菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、流感杆菌等，病毒如柯萨基病毒B4型，ECHO病毒9型，麻疹病毒，腮腺炎病毒，乙型肝炎病毒，巨细胞病毒，EB病毒，流感病毒等，还有疟原虫，肺炎支原体，白色念珠菌，丝虫，钩虫，血吸虫，弓形虫，梅毒螺旋体，钩端螺旋体等也可导致急性肾炎。

【发病机制】 目前认为急性肾炎主要与可溶血性链球菌A组中的致肾炎菌株感染有关，是通过抗原抗体免疫复合物所引起的一种肾小球毛细血管炎症病变，包括循环免疫复合物和原位免疫复合物形成致病学说。此外，某些链球菌株可通过神经氨酸苷酶的作用或其产物如某些菌株产生的唾液酸酶，与机体的IgG结合，脱出免疫球蛋白上的涎酸，从而改变了IgG的化学组成或其免疫原性，经过自家源性免疫复合物而致病。

所有致肾炎菌株均有共同的致肾炎抗原性，过去认为菌体细胞壁上的M蛋白是引起肾炎的主要抗原。1976年后相继提出由内链球菌素（endostretocin）和“肾炎菌株协同蛋白”（nephritis strain associated protein， NSAP）引起。

另外在抗原抗体复合物导致组织损伤中，局部炎症介质也起了重要作用。补体具有白细胞趋化作用，通过使肥大细胞释放血管活性胺改变毛细血管通透性，还具有细胞毒直接作用。血管活性物质包括色胺、5-羟色胺、血管紧张素Ⅱ和多种花生四烯酸的前列腺素样代谢产物均可因其血管运动效应，在局部炎症中起重要作用。

急性链球菌感染后肾炎的发病机制见图14-1。

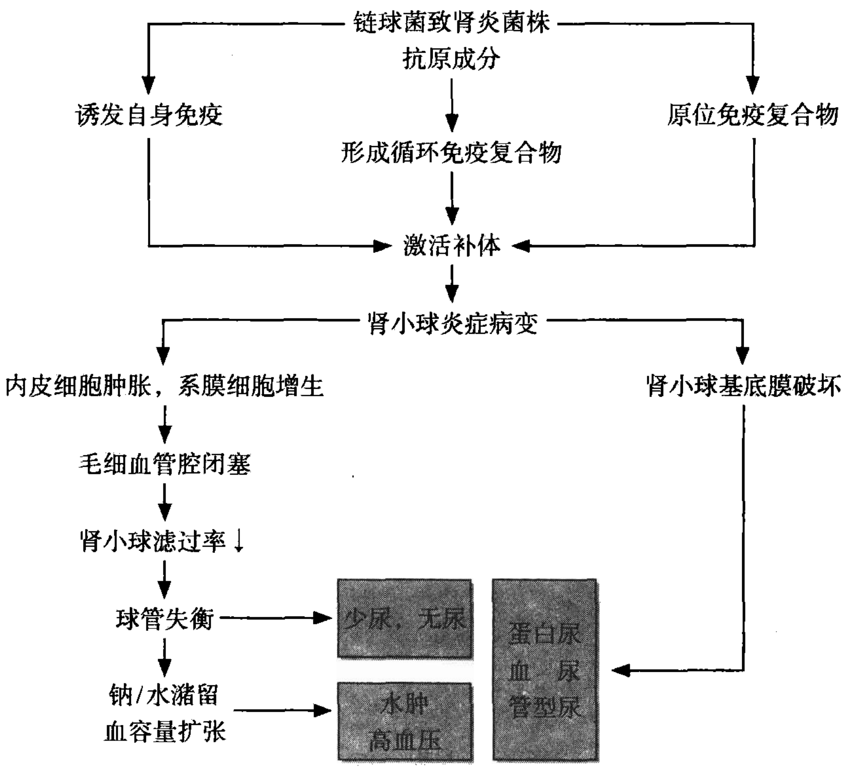


图14-1 急性链球菌感染后肾炎发病机制示意图

【病理】 在疾病早期，肾脏病变典型，呈毛细血管内增生性肾小球肾炎改变。

光镜下病变主要在肾小球，表现为程度不等的弥漫性及增生性炎症，病程早期有明显的渗出性病变。肾小球增大、肿胀，细胞成分增多，主要为内皮细胞和系膜细胞增生，及炎性细胞浸润，毛细血管腔内常见多形核细胞。毛细血管腔狭窄甚或闭锁、塌陷(彩图14-2)。肾小球囊内可见红细胞、球囊上皮细胞增生。部分病人中还可见到上皮细胞的节段性增生所形成的新月体，从而使肾小球囊腔受阻。用Trichrome染色，于肾小球基膜上皮侧可见到在本病中具有特征意义的"驼峰"样改变。肾小管病变较轻，呈上皮细胞变性，间质水肿及炎症细胞浸润。

电镜检查除光镜所见增生渗出性病变外，可见内皮细胞胞浆肿胀呈连拱状改变，至使内皮孔消失。电子致密物在上皮细胞下沉积，呈散在的圆顶状驼峰样分布（图14-3），但并不与基膜致密层相连。覆盖驼峰的上皮细胞足突局部消失，但其他处的足突仍正常。驼峰一般病后4～8周时消退。此外颗粒状电子致密物也偶或在基膜及内皮细胞下沉积。基膜有局部裂隙或中断。

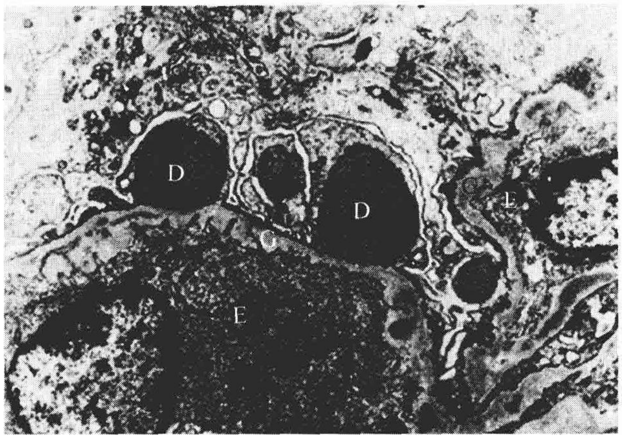


图14-3 APSGN患者肾小球电镜检查

示上皮细胞下的电子致密物（驼峰状）沉积（×10 000）

免疫荧光检查在急性期可见弥漫一致性纤细或粗颗粒状的IgG（彩图14-4）、C3和备解素沉积，主要分布于肾小球毛细血管袢和系膜区，也可见到IgM和IgA沉积。此外于系膜区或肾小球囊腔内可见纤维蛋白原和纤维蛋白沉积。系膜区如C3和IgG或IgM持续较久常与临床上病情迁延相一致。

根据免疫沉积的分布，又分为三种类型：①星天型（starry sky）：即免疫球蛋白及C3呈弥漫性，不规则分布于毛细血管袢及系膜，多见于疾病早期；②系膜型（mesangial）：即免疫沉积物主要见于系膜尤其是其蒂部，多见于疾病恢复期，可持续数月、数年；③花环型（garland）：免疫沉积不规则地见于毛细血管壁上及扩张的系膜区，导致分叶状的改变，常见于临床具有显著蛋白尿和多量上皮下沉积物者，其后常呈慢性肾损伤。

【临床表现】 急性肾炎临床表现轻重悬殊，轻者全无临床症状而检查时发现无症状镜下血尿，重者可呈急进性过程，短期内出现肾功能不全。

（一）前期感染 90%病例有链球菌的前期感染，以呼吸道及皮肤感染为主。在前期感染后经1～3周无症状的间歇期而急性起病。咽炎引起者6～12天，平均10天，多表现有发热、颈淋巴结大及咽部渗出。皮肤感染引起者14～28天，平均20天。

（二）典型表现 急性期常有全身不适、乏力、食欲不振、发热、头痛、头晕、咳嗽、气急、恶心、呕吐、腹痛及鼻出血等。约70%的病例有水肿，一般仅累及眼睑及颜面部，重的2～3天遍及全身，呈非凹陷性。50%～70%病人有肉眼血尿，持续1～2周即转镜下血尿。蛋白尿程度不等，多数<3g/d。约20%的病例可达肾病水平。蛋白尿患者病理上常呈系膜增生严重。30%～80%的病例有血压增高。有尿量减少，肉眼血尿严重者可伴有排尿困难。

（三）严重表现 少数患儿在疾病早期（指2周之内）可出现下列严重症状：

1. 严重循环充血 常发生在起病后第一周内，由于水、钠潴留，血浆容量增加而出现循环充血。当肾炎患儿出现呼吸急促和肺部出现湿啰音时，应警惕循环充血的可能性，严重者可出现呼吸困难，端坐呼吸，颈静脉怒张，频咳，吐粉红色泡沫痰，两肺布满湿啰音，心脏扩大，甚至出现奔马律、肝大而硬、水肿加剧。少数可突然发生，病情急剧恶化。

2. 高血压脑病 由于脑血管痉挛，导致缺血、缺氧、缺血管渗透性增高而发生脑水肿。近

年来也有人认为是脑血管扩张所致。常发生在疾病早期，血压突然上升之后，血压往往在150～160/100～110mmHg以上，年长儿会主诉剧烈头痛、呕吐、复视或一过性失明，严重者突然出现惊厥、昏迷。

3. 急性肾功能不全　常发生于疾病初期，出现尿少、尿闭等症状，引起暂时性氮质血症、电解质紊乱和代谢性酸中毒，一般持续3～5日，不超过10天。

（四）非典型表现

1. 无症状性急性肾炎　患儿仅有镜下血尿而无其他临床表现。

2. 肾外症状性急性肾炎　有的患儿水肿、高血压明显，甚至有严重循环充血及高血压脑病，此时尿改变轻微或尿常规检查正常，但有链球菌前期感染和血C_3水平明显降低。

3. 以肾病综合征表现的急性肾炎　少数病儿以急性肾炎起病，但水肿和蛋白尿突出，伴轻度高胆固醇血症和低白蛋白血症，临床表现似肾病综合征。

【辅助检查】 尿蛋白可在+～+++之间，且与血尿的程度相平行，尿镜检除多少不等的红细胞外，可有透明、颗粒或红细胞管型，疾病早期可见较多的白细胞和上皮细胞，并非感染。血白细胞一般轻度升高或正常，血沉加快。咽炎的病例抗链球菌溶血素O（ASO）往往增加，10～14天开始升高，3～5周达高峰，3～6个月恢复正常。另外咽炎后APSGN者抗双磷酸吡啶核苷酸酶（ADNase）滴度升高。皮肤感染的病人ASO升高不明显，抗脱氧核糖核酸酶（ANDase-B）的阳性率高于ASO，可达92%。另外脱皮后APSGN者抗透明质酸酶（AHase）滴度升高。80%～90%的病人血清C_3下降，至第8周，94%的病例血C_3已恢复正常。明显少尿时血尿素氮和肌酐可升高。肾小管功能正常。持续少尿无尿者，血肌酐升高，内生肌酐清除率降低，尿浓缩功能也受损。

【诊断及鉴别诊断】 临床上在前期感染后急性起病，尿检有红细胞、蛋白和管型，或有水肿、尿少，高血压者，均可诊断急性肾炎。

而APSGN等具备血尿、蛋白尿、水肿及高血压等特点，症状出现前往往有前期链球菌感染史，急性期血清ASO滴度升高，C_3浓度降低，诊断多不困难。肾穿刺活检只在考虑有急进性肾炎或临床、化验不典型者，或病情迁延者进行，以确定诊断。急性肾炎必须注意和以下疾病鉴别。

（一）其他病原体感染的肾小球肾炎　多种病原体可引起急性肾炎，如细菌、病毒、支原体、原虫等。可从原发感染灶及各自临床特点相区别。

（二）IgA肾病　以血尿为主要症状，表现为反复发作性肉眼血尿，多在上呼吸道感染后24～48小时出现血尿，多无水肿、高血压、血C_3正常。

（三）慢性肾炎急性发作　既往肾炎史不祥，无明显前期感染，除有肾炎症状外，常有贫血，肾功能异常，低比重尿或固定低比重尿，尿改变以白蛋白增多为主。

（四）特发性肾病综合征　具有肾病综合征表现的急性肾炎需与特发性肾病综合征鉴别。若患儿呈急性起病，有明确的链球菌感染的证据，血清C_3降低，肾活检病理为毛细血管内增生性肾炎者有助于急性肾炎的诊断。

（五）其他　还应与急进性肾炎或其他系统性疾病引起的肾炎如：紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、乙肝肾炎等相鉴别。

【治疗】 本病无特异治疗。

（一）休息　急性期需卧床2～3周，直到肉眼血尿消失，水肿减退，血压正常，即可下床作轻微活动。血沉正常可上学，但仅限于完成课堂作业。3个月内应避免重体力活动。尿沉渣细胞绝对计数正常后方可恢复体力活动。

（二）饮食　对有水肿高血压者应限盐及水。食盐以60mg/（kg·d）为宜。水分一般以不显性失水加尿量计算。有氮质血症者应限蛋白，可给优质动物蛋白0.5g/（kg·d）。

（三）抗感染　有感染灶时用青霉素类抗生素10～14天。

（四）对症治疗

1. 利尿　经控制水盐入量仍水肿少尿者可用氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide，DHCT）1～2mg/(kg·d)，分2～3次口服。尿量增多时可加用螺内酯（spironolactone，Antisterone）2mg/(kg·d)口服。无效时需用呋噻米（furosemide），口服剂量2～5mg/(kg·d)，注射剂量每次1～2ml/kg，每日1～2次，静脉注射剂量过大时可有一过性耳聋。

2. 降压　凡经休息，控制水盐、利尿而血压仍高者均应给予降压药。

（1）硝苯地平（nifedipine）：系钙通道阻滞剂。开始剂量为每次0.25mg/kg，最大剂量每次1mg/kg，分三次口服或舌下含服。在成人此药有增加心肌梗死的发生率和死亡率的危险，一般不单独使用。

（2）卡托普利（captopril）：系血管紧张素转换酶抑制剂。初始剂量为0.3～0.5mg/(kg·d)，最大剂量5～6 mg/(kg·d)，分三次口服。与硝苯地平交替使用降压效果更佳。

（五）严重循环充血治疗

1. 矫正水钠潴留，恢复正常血容量，可使用呋噻米注射。

2. 表现有肺水肿者除一般对症治疗外可加用硝普钠（sodium nitroprusside），5～20mg加入5%葡萄糖液100ml中，以1μg/(kg·min)速度静滴，用药时严密监测血压，随时调节药液滴速，每分钟不宜超过8μg/kg，以防发生低血压。滴注时针筒、输液管等须用黑纸覆盖，以免药物遇光分解。

3. 对难治病例可采用腹膜透析或血液滤过治疗。

（六）高血压脑病的治疗　原则为选用降压效力强而迅速的药物。

1. 首选硝普钠，用法同上。通常用药后1～5分钟内可使血压明显下降，抽搐立即停止，并同时每次静注呋噻米2mg/kg。

2. 有惊厥者应及时止痉。持续抽搐者首选地西泮（diazepam），按每次0.3mg/kg，总量不大于10mg，缓慢静脉注射。如在静脉注射苯巴比妥钠（sodium phenobarbital）后再静脉注射地西泮，应注意发生呼吸抑制的可能。

（七）急性肾衰竭的治疗（见第十八章第六节）

【预后】　急性肾炎急性期预后好。95%APSGN病例能完全恢复，小于5%的病例可有持续尿异常，死亡病例在1%以下。目前主要死因是急性肾衰竭。

远期预后小儿比成人佳，一般认为80%～95%终将痊愈。转入慢性者多呈自身免疫反应参与的进行性肾损害。影响预后的因素可能有：①与病因有关，一般病毒所致者预后较好；②散发者较流行性者差；③成人比儿童差，老年人更差；④急性期伴有重度蛋白尿且持续时间久，肾功能受累者预后差；⑤组织形态学上呈系膜显著增生者，40%以上肾小球有新月体形成者，“驼峰”不典型（如过大或融合）者预后差。

【预防】　防治感染是预防急性肾炎的根本。减少呼吸道及皮肤感染，对急性扁桃体炎、猩红热及脓疱患儿应尽早地、彻底地用青霉素类或其他敏感抗生素治疗。另外，感染后1～3周内应随访常规，及时发现和治疗本病。

第四节　肾病综合征

小儿肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一组由多种原因引起的肾小球基膜通透性增加，导致血浆内大量蛋白质从尿中丢失的临床综合征。临床有以下四大特点：①大量蛋白尿；②低白蛋白血症；③高脂血症；④明显水肿。以上第①、②两项为必备条件。

NS在小儿肾脏疾病中发病率仅次于急性肾炎，国外报道儿童NS年发病率约2～4/10万，患病率为16/10万。发病年龄多为学龄前儿童，3～5岁为发病高峰。NS按病因可分为原发性、继发性和先天性三种类型。本节主要叙述原发性NS（primary nephrotic syndrome，PNS）。PNS约占小

儿时期NS总数的90%，是儿童常见的肾小球疾病。我国部分省、市医院住院患儿统计资料显示，PNS约占儿科住院泌尿系疾病患儿的21%～31%。男女比例为3.7∶1。

【病因及发病机制】 PNS约占小儿时期NS总数的90%。原发性肾脏损害使肾小球通透性增加导致蛋白尿，而低蛋白血症、水肿和高胆固醇血症是继发的病理生理改变。

PNS的病因及发病机制目前尚不明确。但近年来的研究已证实下列事实：①肾小球毛细血管壁结构或电化学的改变可导致蛋白尿。试验动物模型及人类肾病的研究看到微小病变时肾小球滤过膜多阴离子的丢失，致静电屏障破坏，使大量带阴电荷的中分子血浆白蛋白滤出，形成高选择性蛋白尿。而分子滤过屏障的损伤，则尿中丢失大中分子量的多种蛋白，而形成低选择性蛋白尿；②非微小病变型肾内常见免疫球蛋白和（或）补体成分沉积，局部免疫病理过程可损伤滤过膜的正常屏障作用而发生蛋白尿；③微小病变型肾小球未见以上沉积，其滤过膜静电屏障损伤原因可能与细胞免疫失调有关；④肾病患者外周血淋巴细胞培养上清液经尾静脉注射可致小鼠发生大量蛋白尿和肾病综合征的病理改变，表明T淋巴细胞异常参与本病的发病。

近年来研究发现NS的发病具有遗传基础。国内报道糖皮质激素敏感NS患者以HLA-A_1、B_8、DR_3、DR_7、DRW_{52}出现的频率明显增高，而儿童HLA-DR_7抗原频率高达38%，频复发NS患儿则与HLA-DR_9相关。另外NS还有家族性表现，且绝大多数是同胞患病。在流行病学调查发现，黑人患NS症状表现重，对激素反应差。提示NS发病与人种及环境有关。

自1998年以来，对足细胞及裂孔膈膜的认识从超微结构跃升到细胞分子水平，研究认识了“足细胞分子”nephrin、CD2-AP、podocin、α-actinin-4等，并证实这些分子是肾病综合征发生蛋白尿的关键分子。

【病理生理】

（一）蛋白尿（proteinuria）是NS最根本的变化 正常儿童尿中仅含有少量蛋白，通常不超过100mg/d，肾小球滤过屏障复杂的解剖和静电特性阻碍血浆蛋白从肾小球毛细血管腔排出。蛋白尿的形成是肾小球毛细血管滤过屏障性质改变的结果。肾小球基膜上存在有功能性的“孔”，肾小球毛细血管壁不是自由通透的膜，它限制分子通过有分子大小和静电二种特点，分子半径小于2nm可以自由通过，半径在2～4nm的随着分子的增大，限制性增加，大于4.2nm的分子不能通过。肾小球滤过膜表面的阴电荷被认为在防止血浆蛋白及另外一些分子从肾小球毛细血管进入尿中起重要作用。现已清楚认识到，肾小球滤过膜表面阴电荷的减少被认为是产生肾小球通透性增加和蛋白尿的原发因素。而“足细胞分子”的变化则是发生蛋白尿的本质。

（二）低白蛋白血症（hypoalbuminemia） 低白蛋白血症是NS的临床、实验室特征。主要原因是尿中丢失白蛋白，但另外一些因素如肝脏白蛋白的合成和白蛋白的分解代谢率的改变也决定了血浆白蛋白失衡。饮食中蛋白质摄入不适当，必需氨基酸不足会影响肝脏蛋白合成。此外，大部分滤过的白蛋白经肾小管重吸收并被分解成氨基酸，也助于形成低白蛋白血症。通常来说，血清白蛋白和蛋白尿的严重性呈相反关系。但除了尿蛋白排泄外，患儿胃肠道也可有少量蛋白丢失，是临床低蛋白血症的非主要原因。

（三）水肿（edema） 水肿是肾病综合征的主要临床表现。水肿的形成是由于：①低白蛋白血症降低血浆胶体渗透压，使有效血循环量减少。血管收缩和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，导致水、钠潴留，并延长肾病的水肿期。但事实上却有许多矛盾的发现，测定血容量有的减少，有的正常，甚至一些病人是增加的，血浆肾素活性并没有普遍升高；②低白蛋白血症当血浆白蛋白低于25g/L时，液体将在间质区潴留，低于15g/L时可有腹水或胸水形成；③低血容量使交感神经兴奋，近端肾小管对Na^+吸收增加；④某些肾内因子改变了肾小管管周体液平衡机制，使近端肾小管对Na^+吸收增加；⑤血浆抗利尿激素升高。

（四）高脂血症（hyperlipemia）和高脂蛋白血症（hyperlipoproteinemia） 高脂血症是NS的实验室特征，血浆胆固醇、三酰甘油，磷脂和脂肪酸浓度增高。NS也可见脂蛋白代谢的异常，血

清高密度脂蛋白（HDL）多正常，但低密度脂蛋白（LDL）和极低密度脂蛋白（VLDL）增高。高胆固醇血症和高三酰甘油血症的严重性与低蛋白血症和蛋白尿的严重性密切相关。另外一些影响因素决定高脂血症程度的有患儿的年龄、饮食、肾功能不全的存在和糖皮质激素的使用。血浆脂类和脂蛋白异常是由于低蛋白血症使肝脏脂质、脂蛋白和部分VLDL合成增加。没有缓解的NS病人，高脂血症可能决定着病人的预后。其中TC、LDL-ch和Lp（α）不仅是致血管损伤的高危因素，也是致肾小球硬化的主要成分。增高的LDL-ch可通过系膜细胞表面LDL受体介导进入系膜细胞内，释放游离胆固醇，刺激系膜细胞增生和基质增多，加速肾病进展。对难治性肾病患儿载脂蛋白E基因多态性的研究，发现ApoE基因多态性可能在肾病患儿脂质代谢紊乱和肾小球硬化中起一定作用。持续高脂血症，脂质从肾小球滤过，可导致肾小球硬化和肾间质纤维化。

（五）其他 患儿体液免疫功能降低与血清IgG和补体系统B、D因子从尿中大量丢失有关，也与T淋巴细胞抑制B淋巴细胞IgG合成转换有关。抗凝血酶Ⅲ丢失，而Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ因子和纤维蛋白原增多，使患儿处于高凝状态。由于钙结合蛋白降低，血清结合钙可以降低；当25（OH）D_3结合蛋白同时降低时，使游离钙也降低。另一些结合蛋白降低，可使结合型甲状腺素（T_3、T_4）、血清铁、锌和铜等微量元素降低；转铁蛋白减少则可发生低色素小细胞性贫血。

【病理】 PNS可见于各种病理类型。根据国际儿童肾脏病研究组（1979）对521例小儿原发性肾病综合征的病理观察有以下类型：微小病变（76.4%），局灶性节段性肾小球硬化（6.9%），膜性增生性肾小球肾炎（7.5%），单纯系膜增生（2.3%），增生性肾小球肾炎（2.3%），局灶性球性硬化（1.7%），膜性肾病（1.5%），其他（1.4%）。由此可见，儿童NS最主要的病理变化是微小病变型占大多数。微小病变型的主要病理改变如下：

光镜下观察不到肾小球的明显病变，或仅有轻微病变。肾小球毛细血管基膜正常。有时伴有系膜细胞和系膜基质的极轻度的节段性增生。病程较长者常表现出轻重不等的系膜细胞和系膜基质的增生，甚至出现个别的肾小球硬化。可见上皮细胞肿胀，病变极为轻微。由于大量蛋白尿，于肾小管管腔内可见多数蛋白管型。肾小管上皮细胞对尿中蛋白及酯质进行回吸收，可致肾小管上皮细胞发生小滴状玻璃样变性及脂肪变性，严重时全部肾小管发生脂肪变性。病程较长者可见灶状肾小管萎缩及灶状肾间质纤维化。

电镜观察可见肾小球脏层上皮细胞肿胀，胞浆内可见空泡及吸收性蛋白滴沉积，其足突广泛融合变平（图14-5）及假绒毛变性。无电子致密物沉积。

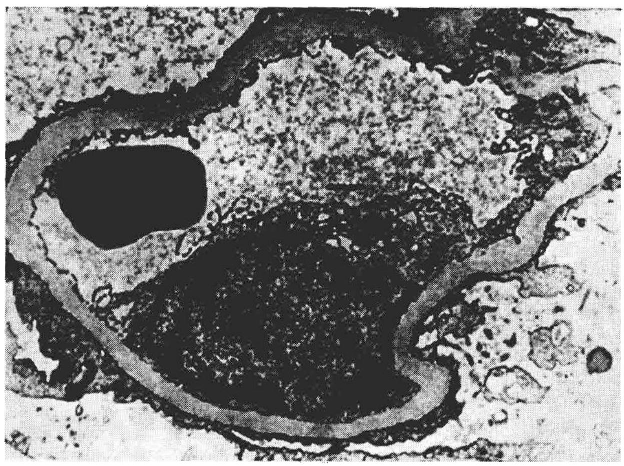


图14-5 NS患儿肾小球电镜检查
示上皮细胞足突广泛融合（×10000）

荧光显微镜观察绝大多未见到任何免疫球蛋白或补体成分在肾小球内沉积。有时在系膜区和肾小球血管极处有少量IgM沉积，并有IgE沉积的报告。

【临床表现】 水肿最常见，开始见于眼睑，以后逐渐遍及全身。未治疗或时间长的病例可有腹水或胸腔积液。一般起病隐匿，常无明显诱因。大约30%有病毒感染或细菌感染发病史，上呼吸道感染也可导致微小病变型NS复发。70%肾病复发与病毒感染有关。尿量减少，颜色变深，无并发症的病人无肉眼血尿，而短暂的镜下血尿可见于大约15%的病人。大多数血压正常，但轻度高血压也见于约15%的病人，严重的高血压通常不支持微小病变型NS的诊断。由于血容量减少而出现短暂的肌酐清除率下降约占30%，一般肾功能正常，急性肾衰竭少见。部分病例晚期可有肾小管功能障碍，出现低血磷性佝偻病，肾性糖尿、氨基酸尿和酸中毒等。

【并发症】

（一）感染 肾病患儿极易罹患各种感染。常见的感染有呼吸道、皮肤、泌尿道等处的感染和原发性腹膜炎等，其中尤以上呼吸道感染最多见，占50%以上。呼吸道感染中病毒感染常见。结核杆菌感染亦应引起重视。另外肾病患儿的医院感染不容忽视，以呼吸道感染和泌尿道感染最多见，致病菌以条件致病菌为主。

（二）电解质紊乱和低血容量 常见的电解质紊乱有低钠、低钾、低钙血症。患儿可因不恰当长期禁盐或长期食用不含钠的食盐代用品，过多使用利尿剂，以及感染、呕吐、腹泻等因素均可致低钠血症。在上述诱因下可出现厌食、乏力、懒言、嗜睡、血压下降甚至出现休克、抽搐等。另外由于低蛋白血症，血浆胶体渗透压下降、显著水肿、而常有血容量不足，尤在各种诱因引起低钠血症时易出现低血容量性休克。

（三）血栓形成 NS高凝状态易致不同部位各种动、静脉血栓形成：①肾静脉血栓形成，表现为突发腰痛、出现血尿或血尿加重，少尿甚至发生肾衰竭；②下肢深静脉血栓形成，表现两侧肢体水肿程度差别固定，不随体位改变而变化；③皮肤突发紫斑并迅速扩大；④阴囊水肿呈紫色；⑤顽固性腹水；⑥下肢疼痛伴足背动脉搏动消失等症状体征时，应考虑下肢动脉血栓形成。股动脉血栓形成是小儿NS并发的急症状态之一，如不及时溶栓治疗可导致肢端坏死而需截肢；⑦不明原因的咳嗽，咯血或呼吸困难而无肺部阳性体征时要警惕肺栓塞，其半数可无临床症状；⑧突发的偏瘫、面瘫、失语、或神志改变等神经系统症状在排除高血压脑病，颅内感染性疾病时要考虑脑栓塞。血栓缓慢形成者其临床症状多不明显。

血栓形成的原因主要是NS时存在高凝状态，由于：①肝脏合成凝血因子增多，形成高纤维蛋白原血症，Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ因子增加；②血浆抗凝血物质浓度降低，特别是尿中丢失抗凝血酶Ⅲ过多；③血小板数量增多，黏附性和聚集率增加；④高脂血症时血流缓慢，血液黏稠度增高；⑤感染或血管壁损伤激活内原性凝血系统；⑥过多应用强有力的利尿剂使血容量减少、血液浓缩；⑦长期大剂量激素应用可促进高凝状态等。

（四）急性肾衰竭 5%微小病变型肾病可并发急性肾衰竭。当NS临床上出现急性肾衰竭时，要考虑以下原因：①急性间质性肾炎，可由使用各种治疗药物引起，如利尿剂的大量应用、使用氨基糖甙类药物、β内酰胺类药物、利福平、阿昔洛韦、干扰素、静脉注射丙种球蛋白、环孢素A、ACEI类药物、造影剂等，都可能导致急性肾实质损伤。临床除肾功能减退外，常有发热、皮疹、血中嗜酸性粒细胞和IgE增高，尿中亦可见嗜酸性粒细胞；②严重肾间质水肿或大量蛋白管型致肾内梗阻；③在原病理基础上并发大量新月体形成；④血容量减少致肾前性氮质血症；⑤合并肾静脉血栓形成。

（五）肾小管功能障碍 NS时除了原有肾小球的基础病可引起肾小管功能损害外，由于大量尿蛋白的重吸收，可导致肾小管，主要是近曲小管功能损害。临床上可见肾性糖尿或氨基酸尿，严重者可呈Fanconi综合征。

（六）生长延迟 肾病患儿的生长延迟多见于频繁复发和接受长期大剂量糖皮质激素治疗的病例。但其发生机制错综复杂，不仅由蛋白质营养不良或/和糖皮质激素对IGF/GH轴的影响所致，而且存在GH和IGF基因表达受损。另外肾病本身也是生长障碍发生的重要因素，由于继发性营养不良和肾病本身所致肝脏和肾脏生长激素受体GHR表达下降可引发生长激素抵抗。糖皮质激素治疗后生长激素抵抗加重是其生长障碍加剧的重要因素。研究还提示胰岛素水平和效应下降，甲状腺激素减低，促性腺激素减少等也可能是肾病时引发生长障碍的机制之一。

【辅助检查】

（一）尿液分析 ①尿常规检查尿蛋白定性多在3+以上，大约有15%有短暂的镜下血尿，大多数可见到透明管型、颗粒管型和卵圆脂肪小体；②尿蛋白定量：24小时尿蛋白定量检查＞50mg/（kg·d）为肾病范围的蛋白尿。尿蛋白/尿肌酐（mg/mg），正常儿童上限为0.2，肾病范围的蛋白尿≥2.0。

（二）血清蛋白、胆固醇和肾功能测定 血清白蛋白浓度为25g/L（或更少）可诊断为NS的低白蛋白血症。由于肝脏合成增加，α_2、β球蛋白浓度增高，IgG减低，IgM、IgE增加。胆固醇>5.7mmol/L和三酰甘油升高，LDL和VLDL增高，HDL多正常。BUN、Cr可升高，晚期病儿可有肾小管功能损害。

（三）血清补体测定 微小病变型NS血清补体水平正常，降低可见于系膜毛细血管性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎，及部分脂肪代谢障碍病人。

（四）感染依据的检查 对新诊断病例应进行血清学检查寻找链球菌感染的证据，及其他病原学的检查，如乙肝病毒感染等。

（五）系统性疾病的血清学检查 对新诊断的肾病病人需检测抗核抗体（ANA），抗-dsDNA抗体，Smith抗体等。对具有血尿、补体减少并有临床表现的病人尤其重要。

（六）高凝状态和血栓形成的检查 大多数原发性肾病患儿都存在不同程度的高凝状态，血小板增多，血小板聚集率增加，血浆纤维蛋白原增加，尿纤维蛋白裂解产物（FDP）增高。对疑及血栓形成者可行彩色多普勒B型超声检查以明确诊断，有条件者可行数字减影血管造影（DSA）。

（七）经皮肾穿刺组织病理学检查 大多数儿童NS不需要进行诊断性肾活检。NS肾活检指征：①对糖皮质激素治疗耐药或频繁复发者；②对临床或实验室证据支持肾炎性肾病或继发性NS者。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准 ①大量蛋白尿：1周内3次尿蛋白定性（+++）～（++++），或随机或晨尿尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0；24h尿蛋白定量≥50mg/kg；②低蛋白血症：血浆白蛋白低于25g/L；③高脂血症：血浆总胆固醇高于5.7mmol/L；④不同程度的水肿。

以上4项中以①和②为诊断的必要条件。

（二）临床分型

依据临床表现可分为以下两型：

1. 单纯型NS（simple type NS） 只有上述表现者。

2. 肾炎型NS（nephritic type NS） 除以上表现外，尚具有以下4项之一或多项者：①2周内分别3次以上离心尿检查RBC≥10个/每高倍镜视野（HPF），并证实为肾小球源性血尿者；②反复或持续高血压（学龄儿童≥130/90mmHg，学龄前儿童≥120/80mmHg；1mmHg = 0.133kPa），并除外使用GC等原因所致；③肾功能不全，并排除由于血容量不足等所致；④持续低补体血症。

PNS还需与继发于全身性疾病的肾病综合征鉴别。儿科临床上部分非典型的链球菌感染后肾炎、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎及药源性肾炎等均可有NS样表现。临床上须排除继发性NS后方可诊断PNS。

有条件的医疗单位应开展肾活体组织检查以确定病理诊断。

【治疗】

（一）一般治疗 ①休息：水肿显著或大量蛋白尿，或严重高血压者均需卧床休息。病情缓解后逐渐增加活动量。在校儿童肾病活动期应休学；②饮食：显著水肿和严重高血压时应短期限制水钠摄入，病情缓解后不必继续限盐。活动期病例供盐1～2g/d。蛋白质摄入1.5～2g/（kg·d），以高生物价的动物蛋白（乳、鱼、蛋、禽、牛肉等）为宜。在应用激素过程中每日应给予维生素D400U及适量钙剂；③防治感染；④利尿：对激素耐药或使用激素之前，水肿较重伴尿少者可配合使用利尿剂，但需密切观察出入水量、体重变化及电解质紊乱；⑤对家属的教育：应使父母及患儿很好地了解肾病的有关知识，并且应该教给用试纸检验尿蛋白的方法；⑥心理治疗：肾病患儿多具有内向、情绪不稳定性或神经质个性倾向，出现明显的焦急、抑郁、恐惧等心理障碍，应配合相应心理治疗。

（二）NS初治病例的治疗

1. 初治病例诊断确定后应尽早选用泼尼松（prednisone）治疗，可分以下两个阶段：

（1）诱导缓解阶段：足量泼尼松（泼尼松龙）60mg/（m^2·d）或2mg/（kg·d）（按身高的标准

体重计算），最大剂量80mg/d，先分次口服，尿蛋白转阴后改为每晨顿服，疗程6周。

（2）巩固维持阶段：隔日晨顿服1.5 mg/kg或40mg/m²（最大剂量60mg/d），共6周，然后逐渐减量。

2. 初发NS的激素治疗须足量和足疗程是关键，可降低发病后1～2年复发率。激素的疗程超过2个月，每增加1个月疗程，在停药的12～24个月内，复发的危险度降低11%，可减少复发发生率7.5%，此效应维持至7个月，同时不增加激素副作用。而延长激素治疗至1年并不能进一步降低复发率，因此不建议激素的疗程过长，国外研究建议不超过7个月，我国2000年11月珠海会议制订的《小儿肾小球疾病临床分类及肾病综合征治疗方案》主张9～12个月。

3. 激素治疗的副作用　长期超生理剂量使用糖皮质激素可见以下副作用：①代谢紊乱，可出现明显库欣貌，肌肉萎缩无力，伤口愈合不良，蛋白质营养不良，高血糖，尿糖，水钠潴留，高血压，尿中失钾，高尿钙，骨质疏松；②消化性溃疡和精神欣快感、兴奋、失眠甚至呈精神病、癫痫发作等；还可发生白内障、无菌性股骨头坏死，高凝状态，生长停滞等；③易发生感染或诱发结核灶的活动；④急性肾上腺皮质功能不全，戒断综合征。

（三）非频复发NS的治疗

1. 积极寻找复发诱因，积极控制感染，少数患儿控制感染后可自发缓解。

2. 激素治疗

（1）重新诱导缓解：泼尼松（或泼尼松龙）每日60mg/m²或2mg/（kg·d）（按身高的标准体重计算），最大剂量80mg/d，分次或晨顿服，直至尿蛋白连续转阴3天后改40mg/m²或1.5mg/（kg·d）隔日晨顿服4周，然后用4周以上的时间逐渐减量。

（2）在感染时增加激素维持量：患儿在巩固维持阶段患上呼吸道感染时改隔日口服激素治疗为同剂量每日口服，可降低复发率。

（四）频复发（FRNS）和激素依赖性肾病（SDNS）的治疗

1. 调整激素的剂量和疗程　激素治疗后或在减量的过程中复发的病例，原则上再次恢复到初始疗效剂量或上一个疗效剂量。或改隔日疗法为每日疗法，或将激素减量的速度放慢，延长疗程。同时注意查找患儿有无感染或影响激素疗效的其他因素存在。在感染时增加激素维持量：患儿在隔日口服泼尼松0.5mg/kg时出现上呼吸道感染时改隔日口服激素治疗为同剂量每日口服，连用7天，可降低2年后的复发率。

2. 更换激素制剂　对泼尼松疗效较差的病例，可换用其他糖皮质激素制剂，如：泼尼松龙（prednisolone）、甲泼尼龙（methylprednisolone）、地塞米松（dexamethasone）、阿赛松（triamcinolone，曲安西龙）、康宁克通A（kenacort A）等。

3. 甲泼尼龙（methylprednisolone）冲击治疗　肾病时慎用，宜在肾脏病理基础上，选择适应证。

4. 激素的拖尾疗法　同上诱导缓解后泼尼松每4周减量0.25mg/kg，给予能维持缓解的最小有效激素量（0.5～0.25mg/kg），隔日口服，连用9～18个月。

5. 改善肾上腺皮质功能　因肾上腺皮质功能减退患儿复发率显著增高，对这部分患儿可用氢化可的松7.5～15mg/d口服或促肾上腺皮质激素（ACTH）静滴来预防复发。对SDNS患儿可予ACTH 0.4 U/（kg·d）（≯25U）静滴3～5天，然后激素减量，再用1次ACTH以防复发。每次激素减量均按上述处理，直至停用激素。

6. 加用免疫抑制剂治疗

（1）环磷酰胺（CTX）：剂量：2～3mg/（kg·d）分次口服8周，或8～12mg/（kg·d）静脉冲击疗法，每2周连用2d，总剂量≤200mg/kg，或每月1次静注，500mg/（m²·次），共6次。副作用有：白细胞减少，秃发，肝功能损害，出血性膀胱炎等，少数可发生肺纤维化。最令人瞩目的是其远期性腺损害。病情需要者可小剂量、短疗程，间断用药，避免青春期前和青春期用药。

（2）环孢素A（CsA）：剂量：3～7mg/（kg·d）或100～150mg/（m²·d），调整剂量使血药谷浓度维持在80～120ng/ml，疗程1～2年。

（3）霉酚酸酯（MMF）：剂量：20～30mg/（kg·d）或800～1200mg/m^2，分两次口服（最大剂量1g，每天2次），疗程12～24个月。

（4）他克莫司（FK506）：剂量：0.10～0.15mg/（kg·d），维持血药浓度5～10ng/ml，疗程12～24个月。

（5）利妥昔布（rituximab，RTX）：剂量：375mg/（m^2·次），每周1次，用1～4次。对上述治疗无反应、副作用严重的SDNS患儿，RTX能有效地诱导完全缓解，减少复发次数，能完全清除CD19细胞6个月或更长，与其他免疫抑制剂合用有更好的疗效。

（6）长春新碱（VCR）：剂量：1mg/m^2，每周1次，连用4周，然后1.5mg/m^2，每月1次，连用4个月。能诱导80%SDNS缓解，对部分使用CTX后仍FR的患儿可减少复发次数。

（7）雷公藤多甙（TWH）：剂量：1mg/（kg·d），最大剂量≤60mg，分2～3次口服。3个月一疗程。

（五）激素耐药型肾病综合征（SRNS）的治疗

1. 泼尼松应逐渐减量。若在2mg/kg·d治疗4周后尿蛋白仍阳性时，可考虑以大剂量甲基泼尼松龙（15～30mg/kg·d，每天1次，连用3天为1疗程，最大剂量不超过1g）冲击治疗1疗程。如果尿蛋白转阴，泼尼松减量按激素敏感方案治疗；如尿蛋白仍≥3+，增加免疫抑制剂，同时在大剂量甲基泼尼松龙冲击结束后序贯口服泼尼松，方法为隔日晨顿服2mg/kg，而后每2～4周减5～10mg至以一较小剂量长期隔日顿服维持，少数可停用。

2. 激素耐药型NS在缺乏肾脏病理检查的情况下，国内外学者将环磷酰胺（CTX）作为SRNS的首选治疗药物。Meta分析结果表明大剂量CTX（500～750mg/m^2）与泼尼松（1mg/kg·d）联合治疗效果最好。

3. 根据不同的病理类型制订免疫抑制剂的治疗方案：临床同为SRNS，由于病理类型不同，对各种免疫抑制剂的治疗反应也不同，在预后及自然病程上也有很大差别，因而明确SRNS患儿的病理类型是非常必要的。临床一旦明确诊断SRNS时，应尽早进行肾组织活检以明确病理类型。不同病理类型SRNS的免疫抑制剂选择：

（1）SRNS-MCD：①环磷酰胺（CTX）：为首选药物，静脉CTX冲击治疗较口服CTX效果更佳；②环孢素（CsA）：疗效尚不肯定，有小样本研究发现对SRNS-MCD应用CsA3个月，完全缓解率50%；③雷公藤多甙（TWH）：国内有作者观察TWH对SRNS-MCD可能有效；④大剂量甲泼尼龙冲击：当SRNS-MCD对泼尼松2mg/（kg·d）不敏感时，有时大剂量甲泼尼龙冲击可能有效。

（2）SRNS-FSGS：25%～30%的FSGS儿童在起病后5年发展至慢性肾衰，如果不治疗50%以上的患者在5～10年内可进展为终末期肾病。因此，理想的免疫抑制剂选择更为重要。可选择的治疗方法有：①CsA：目前作为首选药物，有作者观察治疗后（至少应用3个月），36%SRNS-FSGS患儿完全缓解，57%部分缓解，在蛋白尿完全缓解后，CsA应缓减量，总疗程1～2年；②他克莫司是（TAC）一种更为安全、有效的免疫抑制剂，其免疫抑制作用是CsA的10～100倍，对激素耐药型肾病完全缓解率为84%，不良反应较CsA少，对经济条件许可的患儿推荐选用；③激素联合CTX冲击治疗；④其他：尚有以长春新碱（VCR）、利妥昔单抗（Rituximab）静脉滴注和吗替麦考酚酯（MMF）口服等治疗的报道，目前尚无较好的临床证据，尚有待于大样本多中心对照观察其确切疗效。

（3）SRNS-MsPGN：目前尚缺乏国内外达成共识的有效治疗方案，可参考选用静脉CTX冲击、CsA、TAC、雷公藤多甙等治疗。

（4）SRNS-MPGN：本型是一种可进展为终末期的肾小球疾病，随访6～11年中有50%的病人进入终末期肾衰，20年则90%的病人进入终末期肾衰。可选用大剂量甲泼尼龙冲击（MP）、序贯泼尼松和CTX冲击，也可以考虑选用其他免疫抑制剂如：CsA、或TAC、或MMF。

（5）SRNS-MN：原发性膜性肾病很少发生在儿童，尚缺乏治疗儿童MN的经验。

（六）抗凝及纤溶药物疗法　由于肾病往往存在高凝状态和纤溶障碍，易并发血栓形成，需加用抗凝和溶栓治疗。

1. 肝素钠　1mg/（kg·d），加入10%葡萄糖液50～100ml中静脉点滴，每日1次，2～4周为一疗程。亦可选用低分子肝素。病情好转后改口服抗凝药维持治疗。

2. 尿激酶　有直接激活纤溶酶溶解血栓的作用。一般剂量3万～6万U/d，加入10%葡萄糖液100～200ml中，静脉滴注，1～2周为一疗程。

3. 口服抗凝药　双嘧达莫，5～10mg/（kg·d），分3次饭后服，6个月为一疗程。

（七）免疫调节剂的应用　一般作为激素辅助治疗，适用于常伴感染、频复发或激素依赖者。左旋咪唑，剂量2.5mg/kg，隔日用药，疗程6个月。副作用可有胃肠不适，流感样症状、皮疹、中性粒细胞下降，停药即可恢复。

（八）血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）治疗　对改善肾小球局部血流动力学，减少尿蛋白，延缓肾小球硬化有良好作用。尤其适用于伴有高血压的NS。常用制剂有卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、福辛普利（fosinopril）等。

（九）中医药治疗　NS属中医“水肿”、“阴水”、“虚劳”的范畴。可根据辨证施治原则立方治疗。

【治疗评估】

（一）NS按糖皮质激素（简称激素）治疗反应可分以下3型

1. 激素敏感型NS（steroid-sensitive NS, SSNS）　以泼尼松足量[2mg/（kg·d）或60mg/（m^2·d）]治疗≤4周尿蛋白转阴者。

2. 激素耐药型NS（steroid-resistant，SRNS）　以泼尼松足量治疗>4周尿蛋白仍阳性者。

3. 激素依赖型NS（steroid-dependent NS，SDNS）　指对激素敏感，但连续两次减量或停药2周内复发者。

（二）NS复发与频复发

1. 复发（relapse）　连续3天，晨尿蛋白由阴性转为（+++）或（++++），或24h尿蛋白定量≥50mg/kg或尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0。

2. 频复发（frequently relapse，FR）　指肾病病程中半年内复发≥2次，或1年内复发≥3次。

（三）肾病综合征的转归判定

1. 临床治愈　完全缓解，停止治疗>3年无复发。

2. 完全缓解（CR）　血生化及尿检查完全正常。

3. 部分缓解（PR）　尿蛋白阳性<（+++）。

4. 未缓解　尿蛋白≥（+++）。

【预后】　肾病综合征的预后转归与其病理变化关系密切。微小病变型预后最好，灶性肾小球硬化和系膜毛细血管性肾小球肾炎预后最差。微小病变型90%～95%的病儿对首次应用糖皮质激素有效。其中85%可有复发，复发在第一年比以后更常见。如果一个小儿3～4年还没有复发，其后有95%的机会不复发。微小病变型发展成尿毒症者极少，绝大多数死于感染或激素严重副作用等。

第五节　原发性IgA肾病

原发性IgA肾病（IgA nephropathy，IgAN）是一免疫病理学诊断病名，其特征是肾小球系膜区有弥漫性的IgA沉着，这种病变伴随着不同程度的局灶性或弥漫性系膜增生。临床上常以发作性短暂肉眼血尿和镜下血尿为其特点。1968年由Berger首先报道，故又名Berger氏病。当今世界各地越来越多的人已认识到，原发性IgAN作为一种独立疾病，与其他肾脏疾病的临床、病理特征均不同，为各类原发性肾小球疾病中最常见。日本、法国、意大利、澳大利亚统计原发性IgAN占所有原发性肾小球疾病的18%～40%，而与此同时美国、英国、加拿大的统计仅占2%～10%。我国成人原

发性IgAN的发病率约占原发性肾小球疾病的26%～34%。这种明显差别的发病率提示原发性IgAN的发病可能与环境因素和遗传因素有关，美国的报道黑人发病率小于白人。但这种差异也可能与不同作者对肾活检的指征采取不一致有关。

原发性IgAN可发生在任何年龄。但80%患者发病在16～35岁之间。国内儿科33家医院的对2000～2004年间接受肾活检患儿的调查资料显示，IgAN患儿占泌尿系疾病住院患儿的1.37%，占肾活检穿刺患儿的11.18%。其中6岁以上儿童占76.05%，6岁以下仅占少数。性别比例我国儿童调查为2.07：1。

【发病机制】

该病发病机制是多方面的，尽管至今IgA肾病的病因和发病机制不太清楚，但有重要的证据表明IgA肾病是一种免疫复合物性疾病。IgA肾病的肾小球系膜区内有以IgA为主的沉积物，其来源可能是：①呼吸道及肠道免疫异常引起大量IgA在循环中集聚；②先天性体质异常，机体产生IgA的功能异常旺盛；③肝胆系统的功能异常或全身网状吞噬功能减弱，使肠道内的IgA不能正常地被清除而进入体循环在肾脏中沉积；④肾小球系膜功能缺损不能清除沉着在该区的免疫复合物而致病。

（一）IgA免疫系统

1. IgA肾病患者外周血淋巴细胞培养产生IgA量多于正常人，并随访观察到IgA产生增加与持续性尿异常相平行，至临床缓解期IgA水平下降至正常。

2. IgA免疫复合物从循环中清除缺陷在IgA肾病发病中也很重要。肝脏与聚合IgA有特殊亲和性，肝脏清除功能受损导致IgA肾病的病理生理改变。另外，有报道IgA肾病患者红细胞表面C_{3b}受体（CR_1）减少，IgA免疫复合物不易被红细胞转输到肝、脾组织被表面富有ICFc受体的巨噬细胞吸引清除。亦有报道IgA肾病患者带有IgAFc受体的巨噬细胞数目减少，补体C_{3b}溶解免疫复合物的能力减弱。此外，IgA肾病患者肾小球系膜细胞对沉积在系膜区的免疫复合物的清除功能亦存在缺陷。

3. 有报道从IgA肾病活检肾标本洗脱的IgA抗体能与自身的肾小球系膜区及其他IgA肾病患者的肾活检标本起反应，也能与扁桃体细胞和培养的成纤维细胞起反应，或与体外培养的人系膜细胞胞浆抗原起反应。因而这些研究提示机体对正常或“种植”的系膜抗原产生了IgA型自身抗体，自身免疫反应在IgA肾病发生中起一定作用。

（二）遗传因素

在IgA肾病的发生中遗传易感因素已被显示其重要性。人们已经认识到IgA肾病流行的家族性和地域性。IgA肾病患者家族成员的免疫学研究已发现与患者有类似的异常免疫反应。有报告显示IgA肾病的发病率与主要组织相容性Ⅰ类抗原（HLA-BW_{35}、BW_5）及Ⅱ类抗原（HLA-DR_4）出现的频率明显相关。国内陈氏（1992）等报道，我国北方汉族IgA肾病HLA-DRW_{12}阳性率达36.7%，明显高于正常人的7.8%。纯合子null C_4类型的更高频率也被描述，这些研究均说明遗传因素在IgA肾病发病中的作用。

【病理】 原发性IgAN的病理类型呈现多样化改变。光镜下特征性改变是系膜增生，以局灶性系膜增生性肾小球肾炎为最多见，其次为肾小球轻微病变，少数呈弥漫性增生性肾炎伴灶性新月体形成。①轻微肾小球病变：大多数肾小球光镜下显示正常，只有少数肾小球有轻度系膜基质增加，每个系膜区系膜细胞不超过3个。某些患者可见灶性肾小管萎缩和间质的淋巴细胞浸润；②局灶性系膜增生：不到80%肾小球显示中等或严重的系膜细胞增生，即每个系膜区超过3个系膜细胞。在肾小球中及其每个节段中系膜细胞增生程度的变化较大。小细胞性或纤维细胞性新月体可在不到20%的肾小球中见到，常伴有囊壁粘连。少量肾小球可出现球性硬化。也可见到肾小管萎缩、间质纤维化和淋巴细胞浸润，但不广泛；③弥漫性系膜增生：80%以上肾小球显示中等或严重系膜细胞增生，往往伴有系膜基质增多。约10%的患者可见小细胞性或纤维细胞性新月体，但不超过50%

肾小球。无新月体的肾小球常可见囊壁粘连。10%的患者可见广泛的肾小管萎缩、间质纤维化和淋巴细胞浸润。

儿童IgAN的系膜改变有三种类型：①系膜细胞增生比系膜基质增多更显著；②系膜细胞增生与系膜基质增多平行；③系膜基质增多比系膜细胞增生更明显。第一种见于病初肾活检标本，提示系膜细胞增生为主是儿童IgAN的早期特征。第三种类型以基质增多为主，肾小球硬化发生率较高。多见于病程较长的患者。这些改变提示IgAN的进展导致增生的系膜细胞逐渐消散，系膜基质逐渐增多，继之发生肾小球硬化。

IgAN免疫病理学诊断标准是肾小球系膜出现单纯的IgA或以IgA为主的免疫球蛋白沉积（彩图14-6）。IgA沉积通常延伸到系膜毛细血管连接处的毛细血管壁。沉积物为IgA_1和IgA_2，但以IgA_1最多见。沉积物中也含有J链。在同一标本中也可有IgG或/和IgM沉着，但出现的强度和频度均较少。C3沉积常较少，C_4和C_{1q}常缺乏。纤维蛋白（原）抗原在25%～70%的弥漫性系膜增生患者中发现，是肾小球损伤的因素之一。大约10%患者IgA沉着可出现在周围毛细血管壁，并与较严重的临床症状和预后不良有关。故有人建议皮肤活检IgA沉着有诊断价值，但IgAN的确诊只能靠肾活检。

电子显微镜下主要可见增多的系膜细胞胞浆和系膜基质所致的系膜扩大。系膜区电子致密物沉积是最主要的征象。致密物直接见于扩大的系膜区和系膜外紧邻致密层。严重病例沉积物大可致局限性突起。系膜周围的内皮下和上皮下也可见到电子致密物。上皮下沉积在儿童更常见。肾小球基膜的溶解在儿童也常见。致密层节段性变薄而不规则。以肾病综合征表现的IgAN可见弥漫性足突融合。

目前国际上有多种版本的IgA肾病病理分级的标准，以1982年Lee倡导的五级分级标准具有着重肾小球急性损伤程度、有利于选择治疗方法的特点，因此采用最为普遍：

Ⅰ 绝大多数肾小球正常，偶见轻度系膜增宽（节段）伴/不伴细胞增殖。

Ⅱ 半数以下肾小球局灶节段性系膜增殖或硬化，罕见小的新月体。

Ⅲ 轻至中度弥漫性系膜细胞增殖和系膜基质增宽，偶见小新月体和球囊粘连。

Ⅳ 重度弥漫性系膜细胞增殖和基质硬化，部分或全部肾小球硬化，可见新月体（<45%）。

Ⅴ 病变性质类似Ⅳ级，但更严重，>45%肾小球伴新月体形成。

【临床表现】 原发性IgAN的临床表现多样，可从无症状的尿异常到肾功能不全。

发病前1～3天可有呼吸道或胃肠道病毒感染。亦可隐匿起病而无明显诱因。发作性肉眼血尿或镜下血尿为本病主要临床特征。急起者常在上呼吸道感染1～3天内突然出现肉眼血尿，约1～5天后肉眼血尿消失，或留有镜下血尿，也可完全正常。隐匿起病者镜下血尿可持续不退，或消退后又因剧烈运动、发热或外伤而诱发。血尿发作时可伴有轻度蛋白尿，血尿间歇期蛋白尿可消失。部分患儿可伴乏力，双侧腰酸痛。腰酸痛是IgA肾病比较常见的表现，常与发作性肉眼血尿发生有关。肾区叩痛多不明显。少数患儿可有一时性排尿困难或尿频症状。少数以急性肾炎综合征起病者（4%～10%）发病同时可伴有程度不等的水肿和高血压。高血压一般轻到中度，儿童病例无恶性高血压。反复发作的晚期病人可出现肾功能不全，极少数病人可以急性肾功能不全起病，往往与肉眼血尿并存，但这种肾衰竭一般是可逆的。然而也有较多文献报道新月体性IgAN病人表现为急进性过程，且都是16岁或以下儿童。以肾病综合征起病者较少见，但病程中有肾病综合征表现者可达10%～30%。

原发性IgAN可有下列临床类型：①孤立性血尿型（包括复发性肉眼血尿型和孤立性镜下血尿型）；②孤立性蛋白尿型（24小时尿蛋白定量<50mg/kg）；③血尿和蛋白尿型（24小时尿蛋白定量<50mg/kg）；④急性肾炎型；⑤肾病综合征型；⑥急进性肾炎型；⑦慢性肾炎型。

【辅助检查】 尿检查镜下可见红细胞数个或满视野，常见红细胞管型。尿蛋白少量，一般少于1g/24小时。尿红细胞形态多为非均一型，极少数为均一型。肾病综合征表现者血清蛋白降低。血沉、补体C_3、血尿素氮、肌酐一般正常。少数儿童患者血清IgA水平增高。部分病人血清可检出IgA免疫复合物。

【诊断与鉴别诊断】 原发性IgAN的诊断可根据：①上呼吸道或肠道等感染期出现发作性肉眼血尿或镜下血尿，伴或不伴蛋白尿；②确定为肾小球性血尿；③肾活检免疫荧光检查在肾小球系膜区和（或）毛细血管襻有以IgA为主的免疫球蛋白沉积，并排除过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、慢性肝病等引起的继发性IgAN。

1. 家族性良性血尿 亦可表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿，往往上呼吸道感染而使血尿加重，常无蛋白尿、水肿和高血压等。但多有家族史为本病特点。肾活检电镜下多呈薄基膜病改变可与原发性IgAN鉴别。

2. 非IgA系膜增生性肾炎 表现与IgAN相似，从临床上很难鉴别。靠肾活检免疫病理检查鉴别。

3. Alport综合征 亦可表现为反复发作性肉眼血尿，但常伴有进行性肾衰竭和耳聋，有的伴有先天性眼部异常可资鉴别。肾活检免疫病理和电镜检查可鉴别。

4. 慢性肾炎急性发作 发作时多伴有水肿、蛋白尿、高血压、少尿等，病情一般发展较迅速。肾活检病理检查多表现为膜增生性肾炎改变。

【治疗】 目前对原发性IgA肾病尚无特效药物治疗。由于本症临床表现呈现多样性、反复性、慢性进展性以及临床-病理的不平行性等特点，迄今理想的针对临床和肾脏病理特点完成的临床试验不多。目前本症的治疗多为针对临床主要表现以及肾脏病变轻重，采用多药联合（即“鸡尾酒式治疗”）、低毒性、长疗程（一般1～2年以上）的治疗原则。目的是抑制异常的免疫反应、清除免疫复合物、修复肾脏损伤、延缓慢性进展。

1. 以血尿为主要表现的原发性IgA肾病的治疗

（1）持续性镜下血尿：目前多数观点认为孤立性镜下血尿、肾脏病理Ⅰ级或Ⅱ级无需特殊治疗，但需定期随访，如随访中出现病情变化（如合并蛋白尿、持续性肉眼血尿、高血压等）应重新评价，给予相应治疗。

（2）肉眼血尿：对与扁桃体感染密切相关的反复发作性肉眼血尿，可酌情行扁桃体摘除术。对临床持续2～4周以上的肉眼血尿且新月体形成累及肾小球数≥25%者，可加用甲泼尼龙（MP）冲击治疗1～2疗程。

2. 合并蛋白尿时原发性IgA肾病的治疗

（1）轻度蛋白尿：指24小时蛋白尿定量<25mg/kg，或肾脏病理Ⅰ级、Ⅱ级，可以考虑应用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和抗氧化剂VitE，具有一定降尿蛋白的作用。

（2）中度蛋白尿：指24小时尿蛋白定量25～50mg/kg，或肾脏病理Ⅰ级、Ⅱ级，或仅显示中度以下系膜增生，可应用ACEI类药物降低尿蛋白，也可以联合应用ACEI和血管紧张素受体拮抗剂（ARB）以增加降低蛋白尿的疗效。但应注意当内生肌酐清除率<30ml/（min·1.73m^2）时慎用。应用鱼油也可能控制IgA肾病中度蛋白尿、延缓疾病的进展。

（3）肾病综合征型或伴肾病水平蛋白尿：指24小时尿蛋白定量>50mg/kg，或肾脏病理显示中度以上系膜增生，在应用ACEI和（或）ARB基础上，采用长程激素联合免疫抑制剂治疗，免疫抑制剂首选环磷酰胺（CTX）冲击。激素为泼尼松1.5～2mg/（kg·d），口服4周后可改为隔日给药并渐减量，总疗程1～2年。也可以采用多种药物联合治疗：硫唑嘌呤（AZA）或联合糖皮质激素、肝素、华法令、双嘧达莫，其疗效显著优于单独应用糖皮质激素的疗效。此外，也可选择吗替麦考酚酯（MMF）、来氟米特、雷公藤多甙等药物，结合临床实际酌情应用。

3. 急进性肾炎型和/或伴新月体形成的原发性IgA肾病的治疗

这类IgA肾病并不少见，尤其是伴新月体形成者，可以考虑首选大剂量甲泼尼龙冲击治疗，并每月予以0.5g/m^{2}CTX冲击共6个月；也可试用CTX冲击联合小剂量泼尼松龙0.8mg/kg治疗。

【预后】 本病预后一般较好。有报告80%病例持续存在血尿和蛋白尿数十年而不出现肾衰竭，50%的病例5年内可自行缓解。成人IgAN从诊断之日起每年有1%～2%病人进入到终末期肾衰，随访病后20年有20%～30%患者发展为进行性肾功能不全。日本报告241名IgAN儿童，从发病随

访5、10、15年分别有5%、6%、11%患儿发展成慢性肾功能不全。在儿童患者，发病年龄小的比年龄大的预后好，有肉眼血尿者比无肉眼血尿者预后好，尿蛋白 > 1g/d者预后较差。肾脏病理改变呈弥漫性系膜增生、肾小球硬化、新月体形成或球囊粘连者，伴中度或重度小管-间质病变者，上皮下有电子致密物沉积者或肾小球基膜有溶解者预后均不良。

第六节 泌尿道感染

泌尿道感染（urinary tract infection，UTI）是指病原体直接侵入尿路，在尿液中生长繁殖，并侵犯尿路黏膜或组织而引起损伤。按病原体侵袭的部位不同，一般将其分为肾盂肾炎（pyelonephritis）、膀胱炎（cystitis）、尿道炎（urethritis）。肾盂肾炎又称上尿路感染，膀胱炎和尿道炎合称下尿路感染。由于小儿时期感染局限在尿路某一部位者较少，且临床上又难以准确定位，故常不加区别统称为UTI。UTI病人临床上可根据有无症状，分为症状性泌尿道感染（symptomatic UTI）和无症状性菌尿（asymptomatic bacteriuria）。

尿路感染是小儿时期常见疾病之一，尿路感染是继慢性肾炎之后，引起儿童期慢性肾功能不全的主要原因之一。儿童期症状性尿路感染的年发病率在男孩为1.7～3.8/1000人，女孩为3.1～7.1/1000人，发病年龄多在2～5岁；无症状性菌尿则多见于学龄期女童。据我国1982年全国105家医院儿童住院病人调查显示，UTI占泌尿系统疾病的8.5%；1987年全国21省市儿童尿过筛检查统计，UTI占儿童泌尿系疾病的12.5%。

无论在成人或儿童，女性UTI的发病率普遍高于男性，但在新生儿或婴幼儿早期，男性的发病率却高于女性。

无症状性菌尿也是儿童UTI的一个重要组成部分，它可见于所有年龄、性别的儿童中，甚至包括3个月以下的小婴儿，但以学龄女孩更常见。

【病因】 任何致病菌均可引起UTI，但绝大多数为革兰阴性杆菌，如大肠杆菌、副大肠杆菌、变形杆菌、克雷伯杆菌、绿脓杆菌，少数为肠球菌和葡萄球菌。大肠杆菌是UTI中最常见的致病菌，约占60%～80%。初次患UTI的新生儿、所有年龄的女孩和1岁以下的男孩，主要的致病菌仍是大肠杆菌，而在1岁以上男孩主要致病菌多是变形杆菌。对于10～16岁的女孩，白色葡萄球菌亦常见；至于克雷伯杆菌和肠球菌，则多见于新生儿UTI。

【发病机制】 细菌引起UTI的发病机制是错综复杂的，其发生是个体因素与细菌致病性相互作用的结果。

（一）感染途径 ①血源性感染：现已证实，经血源途径侵袭尿路的致病菌主要是金黄色葡萄球菌；②上行性感染：致病菌从尿道口上行并进入膀胱，引起膀胱炎，膀胱内的致病菌再经输尿管移行至肾脏，引起肾盂肾炎，这是UTI最主要的途径。引起上行性感染的致病菌主要是大肠杆菌，其次是变形杆菌或其他肠杆菌。膀胱输尿管反流（vesicoureteric reflux， VUR）常是细菌上行性感染的直接通道；③淋巴感染和直接蔓延：结肠内的细菌和盆腔感染可通过淋巴管感染肾脏，肾脏周围邻近器官和组织的感染也可直接蔓延。

（二）个体因素 ①婴幼儿输尿管长而弯曲，管壁肌肉和弹力纤维发育不良，蠕动力差，容易扩张或受压及扭曲而导致梗阻，易发生尿流不畅或尿潴留而诱发感染；②尿道菌种的改变及尿液性状的变化，为致病菌入侵和繁殖创造了条件；③细菌在尿路上皮细胞黏附是其在泌尿道增殖引起UTI的先决条件；④UTI的病人，其分泌型IgA的产生存在着某种缺陷，使尿中的SIgA的浓度减低，从而增加了发生UTI的机会；⑤先天性或获得性尿路畸形，增加尿路感染的危险性；⑥新生儿和小婴儿易患尿路感染是因为其机体抗菌能力差。婴儿使用尿布，尿道口常受细菌污染，且局部防卫能力差，易致上行感染；⑦糖尿病、高钙血症、高血压、慢性肾脏疾病、镰刀状贫血及长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂的患儿，其UTI的发病率可增高；⑧ACE基因多肽性：DD基因型患儿是肾疤

痕发生的高危人群。其发生机制与ACE活性增高致使血管紧张素Ⅰ向Ⅱ转化增多有关。后者通过引发局部血管收缩、刺激TGF-β产生和胶原合成导致间质纤维化和肾小球硬化。相反，ACE抑制剂和血管紧张素Ⅱ拮抗剂则能阻断肾盂肾炎患者间质和肾小球纤维化的进展；⑨细胞因子：急性肾盂肾炎患儿尿中IL-1、IL-6和IL-8增高，且IL-6水平与肾疤痕的严重程度呈正相关。

（三）细菌毒力 除了以上个体因素所起的作用外，对没有泌尿系结构异常的尿路感染儿童，感染细菌的毒力是决定其能否引起UTI的主要因素。

【临床表现】

（一）急性UTI的临床症状 随着患儿年龄组的不同存在着较大差异。

（1）新生儿：新生儿临床症状极不典型，多以全身症状为主，如发热或体温不升，苍白、吃奶差、呕吐、腹泻等。许多患儿有生长发育停滞，体重增长缓慢或不增，伴有黄疸者较多见。部分患儿可有嗜睡、烦躁甚至惊厥等神经系统症状。新生儿UTI常伴有败血症，但其局部排尿刺激症状多不明显，在30%的病儿血和尿培养出的致病菌一致。

（2）婴幼儿：婴幼儿UTI的临床症状常不典型，常以发热最突出。此外，拒食、呕吐、腹泻等全身症状也较明显。有时也可出现黄疸和神经系统症状如精神萎靡、昏睡、激惹甚至惊厥。在3月龄以下婴幼儿中临床症状可包括发热、呕吐、哭吵、嗜睡、喂养困难、发育落后、黄疸、血尿或脓尿等。在3月龄以上的儿童中临床症状可包括发热、食欲缺乏、腹痛、呕吐、腰酸、尿频、排尿困难、血尿、脓血尿、尿液混浊等。局部排尿刺激症状可不明显，但细心观察可发现有排尿时哭闹不安，尿布有臭味和顽固性尿布疹等。

（3）年长儿：以发热、寒战、腹痛等全身症状突出，常伴有腰痛和肾区叩击痛，肋脊角压痛等。同时尿路刺激症状明显，患儿可出现尿频、尿急、尿痛、尿液浑浊，偶见肉眼血尿。

（二）慢性UTI 是指病程迁延或反复发作持续一年以上者。常伴有贫血、消瘦、生长迟缓、高血压或肾功能不全。

（三）无症状性菌尿 在常规的尿过筛检查中，可以发现健康儿童存在着有意义的菌尿，但无任何尿路感染症状。这种现象可见于各年龄组，在儿童中以学龄女孩常见。无症状性菌尿患儿常同时伴有尿路畸形和既往症状尿路感染史。病原体多数是大肠杆菌。

【辅助检查】

（一）尿常规检查及尿细胞计数 ①尿常规检查：如清洁中段尿离心沉渣中白细胞 > 10个/HPF，即可怀疑为尿路感染；血尿也很常见。肾盂肾炎病人有中等蛋白尿、白细胞管型尿及晨尿的比重和渗透压减低；②1小时尿白细胞排泄率测定，白细胞数 $> 30\times10^4$/h为阳性，可怀疑尿路感染；$< 20\times10^4$/h为阴性，可排除尿路感染。

（二）尿培养细菌学检查 尿细菌培养及菌落计数是诊断尿路感染的主要依据。通常认为中段尿培养菌落数 $\geq 10^5$/ml可确诊。$10^4\sim10^5$/ml为可疑，$< 10^4$/ml系污染。但结果分析应结合病儿性别、有无症状、细菌种类及繁殖力综合评价临床意义。由于粪链球菌一个链含有32个细菌，一般认为菌落数在 $10^3\sim10^4$/ml间即可诊断。通过耻骨上膀胱穿刺获取的尿培养，只要发现有细菌生长，即有诊断意义。至于伴有严重尿路刺激症状的女孩，如果尿中有较多白细胞，中段尿细菌定量培养 $\geq 10^2$/ml，且致病菌为大肠杆菌类或腐物寄生球菌等，也可诊断为UTI，临床高度怀疑UTI而尿普通细菌培养阴性的，应作L-型细菌和厌氧菌培养。

（三）尿液直接涂片法找细菌 油镜下如每个视野都能找到一个细菌，表明尿内细菌数 $> 10^5$/ml以上。

（四）亚硝酸盐试纸条试验（Griess试验）和尿白细胞酯酶检测 大肠杆菌、副大肠杆菌和克雷伯杆菌试纸条亚硝酸盐试验呈阳性，产气杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌和葡萄球菌亚硝酸盐试验呈弱阳性，而粪链球菌、结核菌为阴性。试纸条亚硝酸盐试验对诊断UTI的特异度高（75.6%～100%）而敏感度较低（16.2%～88.1%），且若采用晨尿进行检测可提高其阳性率。尿白细胞酯酶检

测对诊断UTI的特异度和敏感度分别为69.3%～97.8%和37.5%～100%。两者联合检测对诊断UTI的特异度和敏感度分别为89.2%～100%和30%～89.2%。

（五）影像学检查 目的在于：①检查泌尿系有无先天性或获得性畸形；②了解以前由于漏诊或治疗不当所引起的慢性肾损害或瘢痕进展情况；③辅助上尿路感染的诊断。

常用的影像学检查有B型超声检查、静脉肾盂造影加断层摄片（检查肾瘢痕形成）、排泄性膀胱尿路造影（MCU检查VUR）、动态、静态肾核素造影、CT扫描等。同位素肾静态扫描（^{99m}Tc-DMSA）是诊断急性肾盂肾炎（APN）的金标准。APN时，由于肾实质局部缺血及肾小管功能障碍致对DMSA摄取减少。典型表现呈肾单个或多个局灶放射性减低或缺损，但无容量丢失，也可呈弥漫的放射性稀疏伴外形肿大。其诊断该病的敏感性与特异性分别为96%和98%。推荐在急性感染后3月行^{99m}Tc-DMSA以评估肾瘢痕。

1. ＜2岁的患儿 UTI伴有发热症状者，无论男孩或女孩，在行尿路B超检查后无论超声检查是否异常，均建议在感染控制后行MCU检查。家属对MCU有顾虑者，宜尽早行DMSA检查：①如DMSA肾实质损害较严重或合并双侧肾实质损害，需尽早行MCU检查；②如DMSA肾实质损害较轻，可暂缓MCU检查，且在3个月后随访DMSA；③B超显像泌尿系异常者需在感染控制后立即行MCU检查。

2. ＞4岁的患儿 B超显像泌尿系异常者需在感染控制后进行MCU检查。

3. 2～4岁可根据病情而定。

【诊断与鉴别诊断】 UTI的诊断年长儿症状与成人相似，尿路刺激症状明显，常是就诊的主诉。如能结合实验室检查，可立即得以确诊。但对于婴幼儿、特别是新生儿，由于排尿刺激症状不明显或缺如，而常以全身表现较为突出，易致漏诊。故对病因不明的发热患儿都应反复作尿液检查，争取在用抗生素治疗之前进行尿培养，菌落计数和药敏试验；凡具有真性菌尿者，即清洁中段尿定量培养菌落数≥10^5/ml或球菌≥10^3/ml，或耻骨上膀胱穿刺尿定性培养有细菌生长，即可确立诊断。

完整的UTI的诊断除了评定泌尿系被细菌感染外，还应包括以下内容：①本次感染系初染、复发或再感；②确定致病菌的类型并做药敏试验；③有无尿路畸形如VUR、尿路梗阻等，如有VUR，还要进一步了解"反流"的严重程度和有无肾脏瘢痕形成；④感染的定位诊断，即是上尿路感染还是下尿路感染。

UTI需与肾小球肾炎、肾结核及急性尿道综合征鉴别。急性尿道综合征的临床表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难等尿路刺激症状，但清洁中段尿培养无细菌生长或为无意义性菌尿。

【治疗】 治疗目的是控制症状，根除病原体，去除诱发因素，预测和防止再发。

（一）一般处理 ①急性期需卧床休息，鼓励患儿多饮水以增加尿量，女孩还应注意外阴部的清洁卫生；②鼓励患儿进食，供给足够的热卡、丰富的蛋白质和维生素，以增强机体的抵抗力；③对症治疗，对高热、头痛、腰痛的患儿应给予解热镇痛剂缓解症状。对尿路刺激症状明显者，可用阿托品、山莨菪碱等抗胆碱药物治疗或口服碳酸氢钠碱化尿液，减轻尿路刺激症状。有便秘者改善便秘。

（二）抗菌药物治疗 选用抗生素的原则：①感染部位：对肾盂肾炎应选择血浓度高的药物，对膀胱炎应选择尿浓度高的药物；②感染途径：对上行性感染，首选磺胺类药物治疗。如发热等全身症状明显或属血源性感染，多选用青霉素类、氨基糖甙类或头孢菌素类单独或联合治疗；③根据尿培养及药敏试验结果，同时结合临床疗效选用抗生素；④药物在肾组织、尿液、血液中都应有较高的浓度；⑤药物的抗菌能力强，抗菌谱广。最好能用强效杀菌剂，且不易使细菌产生耐药菌株；⑥对肾功能损害小的药物。

1. 上尿路感染/急性肾盂肾炎的治疗 ①＜3个月婴儿：静脉敏感抗生素治疗10～14天；②＞3个月：口服敏感抗生素7～14天（若没有药敏试验结果，推荐使用头孢菌素，氨苄青霉素/棒酸盐复合物）；若患儿有中毒、脱水等症状或不能耐受口服抗生素治疗，可先静脉使用敏感抗生素（若没

有药敏试验结果，推荐使用头孢氨噻肟或头孢曲松）治疗2～4天后改用口服敏感抗生素治疗，总疗程7～14天；③在抗生素治疗48小时后需评估治疗效果，包括临床症状、尿检指标等。若抗生素治疗48小时后未能达到预期的治疗效果，需重新留取尿液进行尿培养细菌学检查；④足量抗生素治疗疗程结束后需继续予以小剂量的抗生素口服治疗直至影像学检查完成后。

2. 下尿路感染/膀胱炎的治疗　①口服抗生素治疗7～14天（标准疗程）；②口服抗生素2～4天（短疗程）：短疗程（2～4天）口服抗生素治疗和标准疗程（7～14天）口服抗生素治疗相比，两组在临床症状持续时间、菌尿持续时间、UTI复发、药物依从性和耐药发生率方面均无明显差别；③在抗生素治疗48小时后也需评估治疗效果。

3. 无症状菌尿的治疗　单纯无症状菌尿一般无需治疗。但若合并尿路梗阻、VUR或其他尿路畸形存在，或既往感染使肾脏留有陈旧性疤痕者，则应积极选用上述抗菌药物治疗。疗程7～14天，继之给予小剂量抗菌药物预防，直至尿路畸形被矫治为止。

4. 复发性泌尿道感染（recurrent urinary tract infection）的治疗　复发性UTI包括：①UTI发作2次及以上且均为APN；②1次APN且伴有1次及以上的下尿路感染；③3次及以上的下尿路感染。

对复发性UTI者的治疗在进行尿细菌培养后选用2种抗菌药物治疗，疗程10～14天为宜，然后需考虑使用预防性抗生素治疗以防复发。预防用药期间，选择敏感抗生素治疗剂量的1/3睡前顿服，首选呋喃妥因或磺胺甲基异噁唑。若小婴儿服用呋喃妥因伴随消化道副反应剧烈者，可选择阿莫西林-克拉维酸钾或头孢克洛类药物口服。如果患儿在接受预防性抗生素治疗期间出现了尿路感染，需换用其他抗生素而非增加原抗生素的剂量。

（三）积极矫治尿路畸形　小儿UTI约半数可伴有各种诱因，特别在慢性或反复复发的病人，多同时伴有尿路畸形。其中以VUR最常见，其次是尿路梗阻和膀胱憩室。一经证实，应及时予以矫治。否则，UTI难被控制。

（四）UTI的局部治疗　常采用膀胱内药液灌注治疗，主要治疗顽固性慢性膀胱炎经全身给药治疗无效者。灌注药液可根据致病菌特性或药敏试验结果选择。

【预后】　急性UTI经合理抗菌治疗，多数于数日内症状消失、治愈，但有近50%患者可复发。复发病例多伴有尿路畸形，其中以VUR最常见，而VUR与肾疤痕关系密切，肾疤痕的形成是影响儿童UTI预后的最重要因素。由于肾疤痕在学龄期儿童最易形成，10岁后进展不明显。一旦肾疤痕引起高血压，如不能被有效控制，最终发展至慢性肾衰竭。

【预防】　UTI是可以预防的，可从以下几方面入手：①注意个人卫生，勤洗外阴以防止细菌入侵；②及时发现和处理男孩包茎、女孩处女膜伞、蛲虫感染等；③及时矫治尿路畸形，防止尿路梗阻和肾瘢痕形成。

【附】　膀胱输尿管反流和反流性肾病

膀胱输尿管反流（vesicoureteric reflux，VUR）是指排尿时尿液从膀胱反流至输尿管和肾盂。反流性肾病（reflux nephropathy，RN）是由于VUR和肾内反流（intrarenal reflux，IRR）伴反复尿路感染（urinary tract infection，UTI），导致肾脏形成瘢痕、萎缩，肾功能异常的综合征。如不及时治疗和纠正可发展到慢性肾衰竭。VUR不仅发生在小儿，而且在反复UTI基础上持续到成年，导致肾功能损害。大量资料表明RN是终末期肾衰的重要原因之一。

【病因及分类】　导致VUR的主要机制是膀胱输尿管连接部异常。按发生原因可分以下两类：

（一）原发性VUR　最常见，为先天性膀胱输尿管瓣膜机制不全，包括先天性膀胱黏膜下输尿管过短或水平位，输尿管开口异常，膀胱三角肌组织变薄、无力，Waldeyer's鞘先天异常等。膀胱逼尿肌功能异常者可致反流，占53%。

（二）继发性VUR　导致Waldeyer's鞘功能紊乱的因素有UTI，膀胱颈及下尿路梗阻、创伤、妊娠等，小儿UTI并发反流者高达30%～50%。UTI时膀胱输尿管段因炎症、肿胀、变形、而失去

正常瓣膜作用。UTI的主要病原菌中伞状大肠杆菌易与尿道上皮细胞结合而削弱输尿管的蠕动功能，使其产生反流，控制感染后反流可渐消失，若炎症迁延反复，则反流持续不易消除。尿路畸形合并反流者约占40%～70%。此外膀胱输尿管功能不全，如原发性神经脊髓闭合不全，包括脑脊膜膨出等，约有19%病例发生VUR。

【发病机制】 RN的发病机制目前仍未阐明，VUR引起肾损害可能是多因素所致。

（一）菌尿 尿液反流把细菌带到肾内，肾组织损害认为是直接侵犯的后果。

（二）尿动力学改变 由于输尿管口呈鱼口状，反流量大，即使无感染，当肾盂内压力增高达40mmHg时，可出现肾内反流而导致肾损害。残余尿是VUR最重要的结果之一，残余尿量可能在UTI的复发病因学方面起相当重要的作用。

（三）尿液漏入肾组织 尿液经肾盏，肾乳头的Bellin管或穹窿角的破裂处漏入肾间质。尿液在肾间质可直接刺激或通过自身免疫反应（抗原可能为尿液中的细菌或Tamm-Horsfall蛋白），导致炎症或纤维化。

（四）肾内血管狭窄 由于尿液漏溢到肾小管外的间质及毛细血管和直小血管引起炎症及纤维化导致肾内血管闭塞及狭窄。进一步引起肾内缺血性病变及继发性高血压。另外，当功能性尿路梗阻存在时，膀胱尿道压增高，致肾小管压增高及肾内反流，随后出现肾小球滤过率降低，出球小动脉血流减少，导致肾缺血而产生间质性肾炎。

（五）肾小球硬化 RN的局灶性节段性肾小球硬化发病机制归纳为：①免疫损害；②大分子物质被摄取后系膜功能不全；③肾内血管病变；④肾小球高滤过作用。

（六）遗传因素 有人认为VUR的发病10%～20%与基因遗传有关，易感的家族中有约40%的一级亲属存在反流。

【病理】 有反流的乳头管、集合管明显扩张，管壁周围间质充血水肿，淋巴细胞及中性粒细胞浸润，继之肾小管萎缩，局灶纤维化及肾小球周围纤维化。肾盏、肾盂扩张、肾实质变薄，重度VUR伴反复UTI者瘢痕广泛，一般肾上、下极突出（即极性分布倾向）。小动脉可有增厚狭窄。

【临床表现】 RN最常见的临床表现为反复发作的UTI。膀胱刺激症状仅在UTI急性期出现。

（一）无症状性反流 无任何症状体征，仅在因其他原因作B超或排尿性膀胱造影时才被发现。许多患儿在胎儿期，作B超常规检查时就被发现，表现为肾盂积水、上尿路扩张或巨大膀胱。出生后B超及排尿性膀胱造影术可进一步证实。

（二）泌尿系感染 VUR常合并UTI，且易反复，或迁延难治，伴有其他先天性尿路畸形。

（三）反流性肾病 蛋白尿可为RN的首发症状，亦可在严重瘢痕形成数年后才出现，随肾功能减退，蛋白尿增加，少数病人甚至可出现大量蛋白尿。蛋白尿出现，提示VUR导致肾小球病变。高血压为RN的常见后期并发症，随瘢痕进展，高血压可加速肾功能恶化。

（四）其他 夜尿、多尿，尿淋漓不尽，在儿童可以遗尿作为首发症状。其他较常见的临床表现还有反复发热、腰痛、腹痛、发育不良、尿路结石、肾衰竭及肉眼血尿等，个别病人可有肾小管酸中毒。

【辅助检查】

（一）实验室检查 UTI时尿常规检查有脓尿，尿细菌培养阳性。RN时尿检可发现蛋白，红细胞、白细胞和各种管型。肾功能检查正常或异常。

（二）超声检查 通过B超可估计膀胱输尿管连接部功能，观察输尿管扩张、蠕动及膀胱基底部的连续性，观察肾盂、肾脏形态及实质改变情况。有人在B超时插入导尿管，注入气体（如CO_2），若气体进入输尿管则VUR可诊断。晚近用彩色多普勒超声观测连接部功能及输尿管开口位置。但B超对上极瘢痕探测具有局限性，对VUR不能作分级。

（三）X线检查

1. 排尿性膀胱尿路造影（MCU） 此为常用的确诊VUR的基本方法及分级的“金标准”。国际

反流委员会提出的五级分类法：Ⅰ级：尿反流只限于输尿管；Ⅱ级：尿反流至输尿管、肾盂，但无扩张，肾盏穹窿正常；Ⅲ级：输尿管轻、中度扩张和（或）扭曲，肾盂中度扩张，穹窿无或有轻度变钝；Ⅳ级：输尿管中度扩张和扭曲，肾盂、肾盏中度扩张，穹窿角完全消失，大多数肾盏保持乳头压迹；Ⅴ级：输尿管严重扩张和扭曲，肾盂、肾盏严重扩张，大多数肾盏不显乳头压迹。

2. 静脉肾盂造影（IVP） 可进一步确诊有无肾萎缩及肾瘢痕形成。近年学者们认为大剂量静脉肾盂造影加X线断层照片更能显示瘢痕。

（四）放射性核素检查

1. 放射性核素膀胱显像 分直接测定法和间接测定法，用于测定VUR。

2. DMSA扫描技术 有学者认为DMSA扫描摄影用于尿无菌的病人，对诊断儿童RN是唯一的"金标准"，特别是在5岁以上儿童。Coldraich根据DMSA扫描摄影征象将肾瘢痕分成四级：Ⅰ级：一处或两处瘢痕；Ⅱ级：两处以上的瘢痕，但瘢痕之间肾实质正常；Ⅲ级：整个肾脏弥漫性损害，类似阻梗性肾病表现，即全肾萎缩，肾轮廓有或无瘢痕；Ⅳ级：终末期、萎缩肾，几乎无或根本无DMSA摄取（小于全肾功能的10%）。

【诊断】 目前由于VUR临床诊断时，症状多不明显，有症状者也为非特异性表现。故确诊需依赖影像学检查。

（一）下列情况应考虑反流存在可能性 ①反复复发和迁延的UTI；②长期尿频、尿淋漓或遗尿；③年龄较小（<2岁）和/或男孩的UTI；④中段尿培养持续阳性；⑤UTI伴尿路畸形；⑥家族中一级亲属有VUR、RN患者；⑦胎儿或婴儿期肾盂积水。

（二）RN的诊断 确诊依赖影像学检查，临床表现和肾活检病理改变有助诊断。

【治疗】 VUR和RN的防治最主要是制止尿液反流和控制感染，防止肾功能进一步损害。

（一）内科治疗 目前常按VUR的不同分级采用治疗措施。

1. Ⅰ、Ⅱ级 治疗感染，长期服药预防。可用SMZ Co，按SMZ 5～10mg/kg，TMP1～2mg/kg计算，睡前顿服，连服一年以上；呋喃妥因1～2mg/kg，用法同上。预防感染有效，每3个月须做尿培养一次；每年做核素检查或排尿性膀胱造影，观察反流程度；每两年做静脉造影观察肾瘢痕形成情况。反流消失后仍须每3～6个月做尿培养一次，因为反流有时可为间歇性。此外，应鼓励饮水，睡前排尿两次减轻膀胱内压，保持大便通畅和按时大便。

2. Ⅲ级 处理同Ⅰ、Ⅱ级，但须每隔6个月检查一次反流，每年做静脉肾盂造影。

3. Ⅳ、Ⅴ级 应在预防性服药后手术矫正。

（二）外科治疗 既往文献有关VUR外科治疗方法多为整形手术。手术指征：①Ⅳ级以上反流；②Ⅲ级以下先予内科观察治疗，有持续反流和新瘢痕形成则应手术；③反复泌尿道感染经积极治疗6个月反流无改善者；④并有尿路梗阻者。

目前国外盛行注射疗法。此方法死亡率低，仅短时麻醉，需短期住院或不需住院，易被父母接受。

【预后】 原发性VUR是一种先天性疾病，是小儿发育不成熟的一部分，随着年龄逐渐增大和发育的逐渐成熟，VUR逐渐消失。很多生长中的小儿Ⅰ～Ⅲ级反流可自愈，Ⅴ级则难自愈。如感染能被控制且无其他并发症，80% Ⅰ～Ⅱ级反流，50% Ⅲ级反流及30% Ⅳ级反流可自愈。

第七节 肾小管酸中毒

肾小管酸中毒（renal tubular acidosis，RTA）是由于近端肾小管对HCO_3^-重吸收障碍和（或）远端肾小管排泌氢离子障碍所致的一组临床综合征。其主要表现为：①慢性高氯性酸中毒；②电解质紊乱；③肾性骨病；④尿路症状等。特发性者为先天缺陷，多有家族史，早期无肾小球功能障碍。继发性者可见于许多肾脏和全身疾病。

【分类】 RTA一般分为4个临床类型：①远端肾小管酸中毒（RTA-Ⅰ）；②近端肾小管酸中

毒（RTA-Ⅱ）；③混合型或Ⅲ型肾小管酸中毒（RTA-Ⅲ）；④高钾型肾小管酸中毒（RTA-Ⅳ）。

一、远端肾小管酸中毒（Ⅰ型）

远端肾小管酸中毒（distal renal tubular acidosis，dRTA）是由于远端肾小管排泌H^+障碍，尿NH_4^+及可滴定酸排出减少所致。

【病因】 Ⅰ型肾小管酸中毒有原发性和继发性，原发者见于先天性肾小管功能缺陷，多为常染色体显性遗传，也有隐性遗传和特发病例。继发者可见于很多疾病，如肾盂肾炎、特发性高γ-球蛋白血症、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮、纤维素性肺泡炎、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、维生素D中毒、特发性高钙尿症、Wilson病、药物性或中毒性肾病、髓质囊性病、珠蛋白生成障碍性贫血、碳酸酐酶缺乏症等。

【发病机制】 由于原发性或继发性原因导致远端肾小管排泌H^+和维持小管腔液-管周间H^+梯度功能障碍，使尿液酸化功能障碍，尿pH > 5.5，净酸排泄减少。正常情况下远曲小管HCO_3^-重吸收很少，排泌的H^+主要与管腔液中Na_2HPO_3交换Na^+，形成NaH_2PO_4，与NH_3结合形成NH_4^+。$H_2PO_4^-$与NH_4^+不能弥散至细胞内，因此产生较陡峭的小管腔液-管周间H^+梯度。Ⅰ型RTA病人不能形成或维持这个梯度，故使H^+储积，而体内HCO_3^-储备下降，血液中Cl^-代偿性增高，因而发生高氯性酸中毒。由于泌H^+障碍，Na^+-H^+交换减少，必然导致Na^+-K^+交换增加，大量K^+、Na^+被排出体外，因而造成低钾、低钠血症。病人由于长期处于酸中毒状态，致使骨质脱钙、骨骼软化而变形，骨质游离出的钙可导致肾钙化或尿路结石。

产生H^+梯度缺陷的机制尚未阐明，可能与以下学说有关：①H^+分泌缺陷（secretory defect）：各种原发或继发原因引起H^+泵功能衰竭，泌氢功能障碍，故不能形成正常的H^+梯度；②梯度缺陷（gradient defect）：该学说认为远端肾小管H^+主动分泌能力没有受损，但不能在远端肾小管细胞和管腔之间建立陡峭的H^+梯度，可能与远端肾小管腔面为负电荷，远端肾小管Na^+转运障碍或Cl^-重吸收增加，使管腔中负电位下降，从而抑制了依赖电压的H^+分泌，导致尿液酸化障碍；③H^+泵分泌速率降低（rate dependent defect）：常见于长期接受锂治疗的病人，主要为H^+泵泌H^+速率下降。

【临床表现】 本病的临床表现主要有：①高氯性代谢性酸中毒；②电解质紊乱主要为高氯血症和低钾血症；③尿NH_4^+和可滴定酸（TA）排出减少，尿钾排出增多；④碱性尿，即使在酸中毒或酸负荷时，始终尿pH > 5.5；④高尿钙，常有肾钙化或肾结石表现；⑤尿路症状等。

原发性病例，可在出生后即有临床表现。临床上分为婴儿型和幼儿型。慢性代谢性酸中毒表现有厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘及生长发育落后等。低钾血症病人出现全身肌无力和周期性麻痹。肾性骨病常表现为软骨病或佝偻病，囟门宽大且闭合延迟，出牙延迟或牙齿早脱，维生素D治疗效果差。病人常有骨痛、骨折，小儿可有骨骼畸形、侏儒等。由于肾结石和肾钙化，患儿可有血尿、尿痛等表现，易导致继发感染与梗阻性肾病。肾脏浓缩功能受损时，病人还常有多饮、多尿、烦渴等症状。

【辅助检查】

（一）血液生化检查 ①血浆pH值、HCO_3^-或CO_2CP降低；②血氯升高，血钾、血钠降低，血钙和血磷偏低，阴离子间隙正常；③血ALP升高。

（二）尿液检查 ①尿比重低；②尿pH值 > 5.5；③尿钠、钾、钙、磷增加；④尿铵显著减少。

（三）HCO_3^-排泄分数 < 5% 方法：从每日口服碳酸氢钠2～10mmol/kg起，逐日增加剂量至酸中毒纠正，然后测定血和尿中HCO_3^-和肌酐（Cr），按下列分式计算：FE HCO_3^- =（尿HCO_3^-/血HCO_3^-）÷（尿Cr/血Cr）×100

（四）肾功能检查 早期为肾小管功能降低。待肾结石、肾钙化导致梗阻性肾病时，可出现肾小球滤过率下降，血肌酐和BUN升高。

（五）X线检查 骨骼显示骨密度普遍降低和佝偻病表现，可见陈旧性骨折。腹部平片可见泌尿系结石影和肾钙化。

（六）判别试验 对于不典型病例及不完全型RTA及判别机制类型，有赖于下列试验诊断方法：

1. 尿pH及NH_4Cl负荷试验 酸中毒时肾小管泌H^+增加，尿pH下降。通常血pH < 7.35时，尿pH应 < 5.5。NH_4Cl负荷试验对明显酸中毒者不宜应用。当血HCO_3^-降至20mmol/L以下时，尿pH > 5.5，具有诊断价值。尿pH < 5.5，则可排除本症。

2. 尿TA和NH_4^+的测定 Ⅰ型RTA者，尿TA排出明显减少，尿NH_4^+排出量正常，甚至代偿增加。此试验可估计Ⅰ型RTA酸化功能损害程度。

3. 尿二氧化碳分压（u-$BPCO_2$）测定 在碱性尿的条件下，远端肾小管泌H^+增加，H_2CO_3延迟脱水，是u-$BPCO_2$升高的主要原因，以u-$BPCO_2$作为判断完全性或不完全性Ⅰ型RTA的H^+分泌缺陷。正常u-$BPCO_2$ > 30mmHg，完全性或不完全性Ⅰ型RTA H^+分泌缺陷者 < 30mmHg。在本试验中应注意出现代谢性碱中毒，低血钾，水潴留等不良反应。

【诊断与鉴别诊断】 根据以上典型临床表现，排除其他原因所致的代谢性酸中毒，尿pH > 5.5者，即可诊断dRTA，确定诊断应具有：①即使在严重酸中毒时，尿pH也不会低于5.5；②有显著的钙、磷代谢紊乱及骨骼改变；③尿铵显著降低；④FE HCO_3^- < 5%；⑤氯化铵负荷试验阳性。

对于不典型病例及不完全型RTA，诊断有赖于判别诊断试验。

鉴别诊断主要是与各种原因所致的继发性dRTA相区别。

【治疗】

（一）纠正酸中毒 在儿童，即使RTA-Ⅰ，亦有6%～15%的碳酸氢盐从肾脏丢失（在成人 < 5%），故可给予2.5～7mmol/（kg·d）的碱性药物。常用口服碳酸氢钠（sodium bicarbonate）或用复方枸橼酸溶液（Shohl液，含枸橼酸140g，枸橼酸钠98g，加水1000ml），每ml相当于1mmol的碳酸氢钠盐。开始剂量2～4mmol/（kg·d），最大可用至5～14mmol/（kg·d），直至酸中毒纠正。

（二）纠正电解质紊乱 低钾血症可服10%枸橼酸钾（potassium）0.5～1mmol/（kg·d），每日3次。不宜用氯化钾，以免加重高氯血症。

（三）肾性骨病的治疗 可用维生素D、钙剂。维生素D剂量5000～10000IU/d。但应注意：①从小剂量开始，缓慢增量；②监测血药浓度及血钙、尿钙浓度及时调整剂量，防止高钙血症的发生。

（四）利尿剂的使用 噻嗪类利尿剂可减少尿钙排泄，促进钙回吸收，防止钙在肾内沉积。如氢氯噻嗪1～3mg/（kg·d），分3次口服。

（五）其他 补充营养，保证入量，控制感染及原发疾病的治疗均为非常重要的措施。

【预后】 如早期发现，长期治疗，防止肾钙化及骨骼畸形的发生，预后良好，甚至可达正常的生长发育水平。有些病人可自行缓解，但也有部分病人可发展为慢性肾衰竭死亡。

二、近端肾小管酸中毒（Ⅱ型）

近端肾小管酸中毒（proximal renal tubular acidosis， pRTA）是由于近端肾小管重吸收HCO_3^-功能障碍所致。

【病因】 Ⅱ型RTA病因亦可分为原发性和继发性。①原发性：多为常染色体显性遗传，亦可为隐性遗传，与性联遗传有关，多见于男性发病，有部分为散发性病例；②继发性：可继发于重金属盐中毒、过期四环素中毒、甲状旁腺功能亢进、高球蛋白血症、半乳糖血症、胱氨酸尿症、Wilson病、干燥综合征、髓质囊性病变、多发性骨髓瘤等。

【发病机制】 目前HCO_3^-回吸收障碍机制尚未明确，可能与下列因素有关：①近端肾小管管腔中碳酸酐酶功能障碍，影响$H_2CO_3^-$分解成CO_2和H_2O，从而使近端肾小管分泌的H^+与腔液中HCO_3^-结合减少；②氢离子分泌泵障碍；③近端肾小管H^+排泌的调节异常；④H^+-K^+ATP酶的缺陷。

患儿肾小管HCO_3^-阈值一般为15～18mmol/L（正常21～25mmol/L），显著低于正常阈值，故即使血液HCO_3^-浓度低于21mmol/L，亦有大量的HCO_3^-由尿中丢失，此时患儿产生酸中毒而其尿

液呈碱性。由于其远端肾小管泌H^+功能正常，故当患儿HCO_3^-下降至15～18mmol/L，尿HCO_3^-丢失减少，尿液酸化正常，故尿pH可低于5.5。补碱后尿中排出大量碳酸氢盐。远端肾小管K^+-Na^+交换增多，可导致低钾血症。

【临床表现】　本型较多见于男性患儿。症状与Ⅰ型肾小管酸中毒相似，但较轻，其特点为：①生长发育落后，但大多数无严重的骨骼畸形，肾结石、肾钙化少见；②明显的低钾表现；③高氯性代谢性酸中毒；④可同时有其他近端肾小管功能障碍的表现。患儿常有多尿、脱水、烦渴症状；⑤少数病例只有尿的表现，而无代谢性酸中毒，即呈不完全型，但进一步发展可为完全型。

【辅助检查】

（一）血液生化检查　①血pH值、HCO_3^-或CO_2CP降低；①血氯显著升高，血钾显著降低，阴离子间隙可正常。

（二）尿液检查　①尿比重和渗透压降低；②当酸中毒加重，血HCO_3^- < 16mmol/L时，尿pH < 5.5。

（三）HCO_3^-排泄分数（FE HCO_3^-）> 15%

（四）判别试验　氯化铵负荷试验：尿pH < 5.5。

【诊断与鉴别诊断】　在临床上具有多饮、多尿，恶心呕吐和生长迟缓，血液检查具有持续性低钾高氯性代谢性酸中毒特征者应考虑pRTA，确定诊断应具有：①当血HCO_3^- < 16mmol/L时，尿pH < 5.5；②FE HCO_3^- > 15%；③尿钙不高，临床无明显骨骼畸形、肾结石和肾钙化；④氯化铵试验阴性。

当患儿伴有其他近端肾小管功能障碍时须注意与下列疾病相鉴别：①原发性Fanconi综合征；②胱氨酸尿；③肝豆状核变性；④毒物或药物中毒等引起的继发性RTA。

【治疗】

（一）纠正酸中毒　因儿童肾HCO_3^-阈值比成人低，故患儿尿中HCO_3^-丢失更多，治疗所需碱较RTA-Ⅰ为大，其剂量约10～15mmol/（kg·d），给予碳酸氢钠或复方枸橼酸溶液（Shohl液）口服。也可使用10%枸橼酸钠钾溶液，配方：枸橼酸钠100g，枸橼酸钾100g，加水至1000ml，每毫升含Na^+、K^+各1mmol，含HCO_3^- 2mmol，每天5～10ml/（kg·d）。

（二）纠正低钾血症

（三）重症者可予低钠饮食并加用氢氯噻嗪　可减少尿HCO_3^-排出，促进HCO_3^-重吸收。

【预后】　本型预后较好，多数患儿能随年龄增长而自行缓解。

三、混合型或Ⅲ型肾小管酸中毒

混合型RTA指Ⅰ、Ⅱ型混合存在。有人认为此型为Ⅱ型肾小管酸中毒的一个亚型。尿中排出大量HCO_3^-，尿可滴定酸及铵排出减少，即使在血浆HCO_3^-浓度正常时，尿HCO_3^-排出也 > 15%的滤过量。此型的临床症状一般较重。

而所谓的Ⅲ型肾小管酸中毒是指Ⅰ型RTA伴有HCO_3^-丢失，与混合型RTA相似，有人认为是Ⅰ型的一个亚型。病人有着Ⅰ、Ⅱ两型的临床表现。当血浆HCO_3^-正常时，尿HCO_3^-排泄分数在5%～10%之间，酸中毒时，排出量则更大。

治疗与Ⅰ、Ⅱ型相同。

四、高钾型肾小管酸中毒（Ⅳ型）

高钾型肾小管酸中毒是因肾脏分泌肾素功能不足，而致低肾素血症、低醛固酮血症及高钾血症。临床上以高氯性酸中毒及持续性高钾血症为主要特点，一般无糖尿、高氨基酸尿、高磷酸盐尿等其他近曲小管功能异常。此病常有不同程度的肾小球功能不全，并且与酸中毒的严重程度不成比例。尿酸化功能障碍与Ⅱ型肾小管酸中毒相似，但尿中HCO_3^-排泄分数 < 10%，常常仅有2%～3%。

【病因】 多认为是继发性，临床常见为慢性肾脏病及肾上腺疾患。

【发病机制】 本型多伴有醛固酮分泌低下，肾小管因醛固酮相对缺乏或对醛固酮失敏，不能潴Na^+，排K^+、Cl^-与H^+而引起高氯酸中毒与高血钾。其发病机制尚未明，可能的原因如下：①肾素血管紧张素系统功能异常或被阻断；②醛固酮的合成、释放、作用障碍；③利尿药如氨苯喋啶引起Na^+通透性异常；④小管间质病变及Na^+-K^+-ATP酶的损害均可使肾小管发生转运障碍；⑤细胞旁Cl^-通透性增加导致Na^+转运分流；⑥少数病例血醛固酮不低，系肾小管对醛固酮失敏；⑦最近有人提出此型发病是由于肾远曲小管再吸收氯过多，而致体内NaCl增多，细胞外液扩张，血压增高，血肾素及醛固酮分泌低下，引起高血钾与酸中毒。

【临床表现】 本型在临床上以高氯性酸中毒及持续性高钾血症为主要表现，伴有不同程度的肾功能不全，但是高钾血症、酸中毒与肾小球滤过率的下降不成比例。尿可呈酸性（$pH < 5.5$），尿NH_4^+、K^+排出减少。

【诊断】 凡代谢性酸中毒伴持续高钾血症，不能以肾功能不全及其他原因解释时，应考虑本病。结合尿HCO_3^-排量增多，尿铵减少，血阴离子间隙正常及醛固酮低可诊断本病。

【治疗】

（一）纠正酸中毒 用碳酸氢钠1.5～2.0mmol/（kg·d），同时有助于减轻高血钾。

（二）高血钾应限制钾盐摄入，口服阳离子交换树脂及袢利尿剂（如呋塞米、氢氯噻嗪）。同时袢利尿剂可刺激醛固酮的分泌。

（三）低肾素、低醛固酮病人，可使用盐皮质激素，如9-α-氟氢可的松（9-α-fludrocortisone）。此药具有类醛固酮作用。

（四）近年发现多巴胺拮抗剂甲氧氯普胺（metoclopramide）能刺激醛固酮释放，可试用。

（五）限钠饮食虽可刺激肾素和醛固酮释放，但常加重高钾性酸中毒，故应避免长期限钠饮食。

第八节 溶血尿毒综合征

溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome， HUS），是由多种病因引起血管内溶血的微血管病，临床以溶血性贫血、血小板减少和肾衰竭为特点的一组综合征。本病可发生于各种年龄，主要见于婴幼儿及学龄儿童，是小儿急性肾衰竭常见的原因之一。本病可分为典型和非典型两型，典型病例常有前驱胃肠道症状，非典型病例多有家族史，且易复发。目前尚无特殊疗法，该病死亡率高，近年采用早期腹膜透析等综合治疗，病死率已明显下降。

【病因与分型】 本病的确切病因尚不清楚，目前较公认的分型有：

（一）腹泻后溶血尿毒综合征（post-diarrhea HUS， D+HUS） 占全部病例的90%左右，又称典型溶血尿毒综合征。目前比较明确的是本病与可产生螺旋毒素（verotoxin，VT）的致病性大肠杆菌O_{157}：H_7、O_{26}、O_{111}、O_{113}、O_{121}、O_{145}等型及志贺氏痢疾杆菌Ⅰ型有关。其中75%的病例与致病性大肠杆菌O_{157}：H_7感染有关。该病菌寄生于家畜肠道，常通过未熟的肉类和未经巴氏消毒的牛奶传播。

（二）无腹泻溶血尿毒综合征（non-diarrhea HUS， D-HUS） 占HUS病例的10%左右，又称非典型溶血尿毒综合征。常与以下因素有关：

1. 感染 最常见，包括细菌、病毒及立克次体等。细菌包括肺炎双球菌、空肠弯曲菌、伤寒杆菌、假单胞菌属、耶辛那菌、类杆菌等感染和病毒感染如流感病毒、EB病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）、黏液病毒等也可导致本病。

2. 药物 使用环胞霉素、丝裂菌素、光辉霉素、干扰素诱导剂等也可致本病。

3. 免疫与遗传缺陷 继发于无丙种球蛋白血症、先天性胸腺发育不全，部分HUS患者G-6-PD缺陷，HUS为常染色体隐性或显性遗传，有家族中同患本病的报道。

4. 其他　器官移植、肺癌、恶性高血压及自身免疫性疾病等。

【发病机制】　各种有害因素造成肾小球毛细血管内皮细胞损伤导致肾脏局部微血管性溶血及血管内凝血。由于内皮细胞肿胀及广泛肾内微血管栓塞，肾内血循环障碍、肾小球滤过率（GFR）下降，而出现肾功能损害，重者可发生肾皮质坏死，而致急性肾衰竭（ARF）。HUS的发生与下列物质有关。

1. 螺旋毒素（VT）的作用　已经发现人类肾皮质、髓质及肾小管上皮细胞表达GB_3受体，VT通过与GB_3受体以高亲和力方式相结合，进而抑制真核细胞蛋白质合成，而致细胞损伤死亡。血小板在肾小球毛细血管内皮细胞损伤处聚积，继而纤维蛋白沉积，形成纤维素血栓沉积，微血管血栓形成，肾血循环量、肾小球滤过率降低，形成肾功能不全或衰竭。另一方面，由于红细胞通过病变部位时受机械变形作用发生溶血性贫血。

2. 神经氨酸酶　HUS常与肺炎球菌感染有关。该菌可产生神经氨酸酶，它使肾小球毛细血管内皮细胞、血小板及红细胞膜上的T抗原（Thomsen- Friedenreich抗原）暴露，而使机体出现抗T抗原抗体。抗原与抗体相互作用后导致毛细血管内皮细胞损伤，红细胞、血小板聚集于受损处而发病。

3. 前列环素（PGI_2）　有研究发现HUS患者血浆中PGI_2浓度减少甚至测不到，尿液中PGI_2代谢产物6-keto-PGFα也减少。HUS患者PGI_2减少或缺乏的原因可能是：HUS时缺乏PGI_2合成的刺激因子，或存在血小板聚积的抑制因子。另外，受损的血管内皮细胞不能产生PGI_2或PGI_2的降解加快，消耗增加。

4. 内毒素及炎性细胞因子　试验研究表明内毒素脂多糖（LPS）能够增加VT的细胞毒力作用，有人测得，儿童HUS患者中尿中TNF-α水平升高，这极有可能反应了肾小球巨噬细胞和系膜细胞的活性。内毒素诱生的白细胞介素-1β也具有增强VT对内皮损伤的作用。

5. VWF（Von Willebrand因子）和PAF（血小板活化因子）　内皮细胞、血小板含VWF及PAF。细胞受损后，释放VWF及PAF，两者均可促进和加速血小板的黏附、聚集而影响肾功能。

6. NO及其他　一氧化氮（nitric oxide， NO）在HUS发生中也可能起到重要作用。目前认为HUS中，最初组织损伤导致内皮细胞释放NO。NO自身的细胞毒性作用加之与白细胞产生的氧自由基的相互影响加重了内皮红细胞超氧化物歧化酶（SOD）减少，抗氧化力降低，出现异常脂质过氧、红细胞寿命短，溶血增加，血小板聚集增加。

7. 免疫机制　HUS可能与免疫有关。理由是：①大部分HUS患者，尤其是儿童发病前有呼吸道或消化道感染的前驱症状（R+HUS， D+HUS），符合抗原-抗体反应的发病过程；②部分HUS患者病初IgA、IgM升高，IgG、补体C_3减少，血中可测得C_{3b}、C_{3c}碎片及C_3NeF、B因子；③肾组织免疫病理学检查或见IgM、C_3、C_{1q}、纤维蛋白原及备解素的沉积。提示HUS与免疫机制有关。

【病理】　主要病理改变位于肾脏 光镜下，急性期肾脏呈微血管病变，表现为广泛的纤维蛋白沉积，形成纤维素性血栓，毛细血管腔栓塞，内皮细胞肿胀，并不同程度地与基底膜分离，系膜增生，偶有新月体形成。严重者可见系膜溶解，小动脉血栓形成及纤维素样坏死、肾皮质坏死。缓解及治愈时内膜纤维增生闭塞、中层纤维化、轻至中度肾小管间质病变，晚期可见肾小球硬化、玻璃样变、肾小管萎缩及间质纤维化。免疫荧光检查可见纤维蛋白原、凝血因子Ⅷ及血小板膜抗原沿肾小球毛细血管壁及系膜区沉积，也可见IgM、补体C_3、C_{1q}备解素沉积，电镜下可见内皮细胞增生、肿胀，内皮和基底膜之间分离形成内皮下间隙，其间充以细微纤维、脂质红细胞碎片、血小板，沿内皮细胞侧可见新形成的薄层基底膜，上皮细胞足突融合。

除肾脏受累外，尚可累及中枢神经系统、胃肠道、肺、心脏及其他器官，亦可见到微血管血栓形成及纤维素样坏死性病变。

上述病理改变可为局灶性，重者可呈广泛的肾小球及血管血栓形成伴肾皮质坏死。

【临床表现】　小儿及成人均可见，但主要发生于婴幼儿和儿童。男性多见，发病形式以散发多见，少数地区呈暴发流行，国内以晚春及初夏为高峰。本病按流行特点分流行性、散发性，按临

床特点可分为特发性、继发性及反复发作三型。各型临床表现为：

1. 前驱症状　近80%的患者有前驱症状，大多为胃肠炎表现，如腹痛、腹泻、呕吐及食欲不振，伴中度发热。腹泻可为严重血便，极似溃疡性结肠炎，约1/3病例以呼吸道感染症状为前驱症。前驱期约持续数天至2周。

2. 溶血性贫血　此期多在前驱期后数日或数周，突然发病，以溶血性贫血和出血为突出表现。最常见患儿突然面色苍白、黄疸（约占15%～30%），头昏乏力，皮肤黏膜出血、呕血、便血或血尿，常有部分病人出现贫血性心力衰竭及水肿，可有肝脾大，皮肤瘀斑及皮下血肿等症状。

3. 急性肾衰竭　与贫血几乎同时发生，少尿或无尿，水肿，血压增高，出现尿毒症症状、水电解质紊乱和酸中毒。

4. 其他　尚可有中枢神经系统症状，如头痛、嗜睡、性格异常、抽搐、昏迷、共济失调等。

【辅助检查】

1. 血液学改变　血红蛋白（Hb）下降明显，可低至30～50g/L，末梢血网织红细胞明显增高，血涂片可见红细胞形态异常，呈三角形、芒刺形、盔甲形及红细胞碎片等。白细胞（WBC）数大多增高，可达（20～30）×10^3/L，血小板减少见于90%的病人，可低至10×10^3/L，持续1～2周后逐渐升高。骨髓检查见巨核细胞数目增多、形态正常，未能测出血小板抗体，Coombs试验阴性。

2. 凝血与纤溶　早期纤维蛋白原稍降低、纤维蛋白降解产物增加，因子Ⅱ、Ⅷ、Ⅸ及Ⅹ减少，凝血酶原时间延长，一般数天内恢复正常，后期纤维蛋白原略升高。DIC表现者罕见。

3. 生化改变　血清总胆红素增高以间接胆红素升高为主，血浆结合珠蛋白降低，血浆乳酸脱氢酶（LDH）及其同工酶（丙酮酸脱氢酶）均升高，因两者均来自红细胞，故是诊断HUS溶血的敏感指标。超氧化物歧化酶（SOD）降低及红细胞膜脂质过氧化产物丙乙醛（MDA）增高提示自身红细胞抗氧化能力降低。少尿期血尿素氮、肌酐增高，血钾增高等电解质紊乱及代谢性酸中毒，血尿酸增高，血、尿FDP增高。

4. 尿常规　可见不同程度的血尿、红细胞碎片，严重溶血者可有血红蛋白尿，还可有不同程度的蛋白尿、白细胞及管型。

5. 肾组织活检　是确诊的依据并可估计预后，有人主张在急性期过后病情缓解时进行，因为急性期有血小板减少和出血倾向，肾活检表现为肾脏微血管病变、微血管栓塞。

【诊断和鉴别诊断】　典型HUS病例诊断不难，凡有前驱症状后突然出现溶血性贫血、出血、血小板减少及急性肾衰竭三大特征者应考虑本病的诊断。确诊需行肾脏活组织检查。本症应与血栓性血小板减少性紫癜（TTP）相鉴别。HUS伴有发热及中枢神经系统症状者不易与TTP相鉴别，后者中枢神经系统损害较HUS多见且较重，而肾损害较HUS轻，TTP主要见于成人，而HUS主要见于小儿，特别是婴幼儿。另外，还需与下列疾病相鉴别：免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少症、败血症、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、急性肾小球肾炎、各种原因所致的急性肾衰竭等。

【治疗】　本病无特殊治疗，主要是早期诊断，早期纠正水、电解质平衡紊乱，控制高血压，尽早进行血浆置换和透析是治疗的关键。

1. 一般治疗　包括抗感染、补充营养、维持水电解质平衡等。

2. 急性肾衰竭的治疗　治疗原则与方法与一般急性肾衰竭治疗相同（十八章第六节），除强调严格控制入水量、积极治疗高血压及补充营养、维持水电解质平衡外，提倡尽早进行透析治疗。

3. 纠正贫血　一般主张尽可能少输血，以免加重微血管内凝血。如贫血严重Hb在50～60g/L以下，可输少量血，尽可能输洗过三次的新鲜红细胞2.5～5ml/（kg·次），于2～4小时内缓慢输入。必要时可隔6～12小时重复输入。

4. 抗凝与纤溶治疗

（1）抗凝剂和血小板解聚药：包括肝素、尿激酶、链激酶、双嘧达莫（潘生丁）、阿司匹林等。

（2）输注新鲜冻血浆，以恢复PGI_2活性。开始剂量为每次30～40ml/kg，以后改为每次15～

20ml/kg，直到血小板数升至正常或$>150\times10^9$/L，溶血停止，由肺炎球菌所致的HUS患者，禁输血浆。

5. 血浆置换疗法 以补充、刺激PGI_2生成所需的血浆因子或去除血浆中抑制PGI_2的物质。置换患者血浆2～4L/次，开始每日一次，3～4次后改为隔日一次或每周二次。

6. 血液灌流+血液透析 是近年来在血浆置换的基础上快速发展的联合血液净化技术，用于HUS严重病例，能较迅速地去除血浆中抑制PGI_2的物质，缓解临床症状。

7. 去纤维肽 系一种多脱氧核糖核酸盐，具有抗血栓和纤维蛋白溶解活性，促进PGI_2合成，用药后可迅速改善甚至消除神经症状、凝血异常现象，高血压得到有效控制，肾功能也可部分或完全恢复。用法：10mg/（kg·d）静脉滴入1～2周后，可酌情改口服维持1～6个月。

8. 肾移植 部分病人对上述治疗反应不佳，而逐渐出现慢性肾衰竭，此时可考虑行肾脏移植手术，但肾移植后可再发本病。

【预后】 20世纪60年代本病的急性期病死率达50%以上，近来来随着治疗方法的改进，病死率可降至5%～10%以下。HUS的预后主要取决于肾脏损伤的程度，偶可由于神经系统严重损害而死亡或因少尿严重贫血、电解质紊乱、高血压诱发充血性心力衰竭、心搏骤停而致死。影响预后的因素包括：①年龄及性别：婴幼儿预后好，男性较女性预后好；②类型：流行型较散发型为好；③肾损害重者预后差；④伴中枢神经系统受累者预后差；⑤反复发作者及有家族倾向者预后差；⑥WBC数：WBC数大于20.0×10^9/L者预后不佳；⑦治疗方法：早期诊断，正确治疗、及早进行腹膜透析是降低急性期HUS病死率的关键。HUS患者可在病情缓解后部分演变为慢性肾功能不全甚至需长期透析维持生命。

第九节 血 尿

血尿（hematuria）是指尿液中红细胞排泄超过正常。仅在显微镜下发现红细胞增多者称为镜下血尿；肉眼即能见尿呈“洗肉水”色或血样甚至有凝块者称为“肉眼血尿”。一般当尿红细胞$>2.5\times10^9$/L（1000ml尿中含0.5ml血液）即可出现肉眼血尿，肉眼血尿的颜色与尿液的酸碱度有关，中性或弱碱性尿颜色鲜红或呈洗肉水样，酸性尿呈浓茶样或烟灰水样。镜下血尿的常用标准有：①1～2周内有3次尿中红细胞（RBC）数目超出正常范围即离心尿时≥3个/HPF或≥8000个/ml，非离心尿时≥1个/HPF时，具有病理性意义；②Addis计数：红细胞>50万/12h，即可诊断血尿。近年来主张采用1h尿细胞计数法，其方法为清晨5点时将尿排去，并饮水约200ml，准确收集患者5～8点钟3h的尿液，立即离心沉淀计数红细胞，所得数按1h折算，如果红细胞>10万，即可诊断，如果红细胞介于3万～10万/h，属可疑，应结合临床情况考虑。

目前常用尿液分析仪（试纸法）检测血尿，其原理是利用血红蛋白的氧化性与试纸的呈色反应来进行半定量分析，但当尿中存在还原物质（如维生素C>50mg/L），可呈假阴性。而尿中存在游离血红蛋白、肌红蛋白和过氧化酶等物质时可呈假阳性。且健康人1.8%～5.8%尿分析潜血阳性，故尿潜血与镜检往往不平行。强调尿潜血试验仅为血尿的过筛检查，不能作为确诊血尿的依据，怀疑血尿时应做尿沉渣镜检。诊断血尿必须依据尿液镜检有红细胞超过正常范围。

【发病机制】 血尿的发生机制至今不很清楚，可能与下列因素有关：

（一）肾小球滤过膜异常所致 众所周知肾小球是滤过单位，基底膜是主要滤过屏障，在电镜下根据电子致密度的不同可以分为内疏层，致密层和外疏层，其主要成分是胶原，板层蛋白，巢蛋白和肝素硫酸糖蛋白，以及最新报道的fiblin，BM-40和SPARC等。其微纤维的裂隙很小，分子直径大于25nm就不能被滤过。最近Tryggvason等发现并确定了裂孔隔膜的蛋白成分nephrin。并确定裂孔隔膜的宽度为20～50nm。基底膜在儿童的厚度约为110nm。正常情况下红细胞的直径约为800nm，远大于滤过膜上的各个孔道的直径。故滤过膜损伤可以导致肾小球性血尿。常见的肾小球滤过膜受损有以下几种：

1. 免疫复合物引起的肾小球基底膜损伤　临床上以各种免疫复合物性肾小球肾炎最常见。由于免疫和炎症造成不同程度的肾小球滤过膜损伤，此时红细胞可从受损的基底膜通过，进入尿液而形成血尿。

2. 基底膜的先天异常所致　在儿科以薄基底膜肾病和Alport综合征最为常见。基底膜主要是由肾脏脏层上皮细胞合成，当脏层上皮细胞受损时可引起Ⅳ型胶原纤维的合成障碍从而不能维持基底膜的正常结构，引起基底膜的滤过异常。目前关于基底膜变薄后如何导致血尿的发生机制仍不清楚，有的学者用修复缺陷学说来解释其发生，认为其基底膜上存在着可以让红细胞通过的自然通道，当基底膜变薄时，孔道的数目增加，长度变短，对红细胞的阻碍作用减少，从而使红细胞的滤过增加而形成血尿。但目前红细胞如何通过受损的基底膜的机制仍不明确。

（二）非滤过膜受损引起的血尿

1. 组织血管的直接损伤所致　因肾小球富含丰富的血管，很多疾病可以直接对肾小球血管的完整性造成破坏。如临床常见的尿钙晶体、肿瘤、感染、创伤及药物等对肾小管间质、尿路等组织血管的直接破坏。

2. 肾脏血流动力学异常所致　临床上常见于左肾静脉受压综合征（胡桃夹现象）及肾动脉硬化、肾静脉血栓形成等。

3. 全身出血性疾病所致　临床常见白血病、血小板减少性紫癜、急性再生障碍性贫血、弥散性血管内凝血等疾病。

（三）红细胞的本身异常　随着肾穿刺的普及，临床症状表现为血尿的患者，其肾组织病理标本经过电镜检查，并未发现基底膜异常。这就难以揭示基底膜损伤导致的红细胞漏出现象，而且很多血尿患儿尿常规并未见尿蛋白的异常。如果是基底膜的异常，分子直径比红细胞小得多的尿蛋白为什么不见漏出呢？因此，血尿的形成很可能与红细胞本身属性变化有关：

1. 红细胞表面的电荷性质改变　正常红细胞表面带负电荷，而基底膜也带负电荷，因此当红细胞靠近基底膜时由于电荷的排斥导致正常情况下红细胞很难从基底膜漏出。目前研究发现肾小球肾炎中存在红细胞膜负电荷的减少，提示红细胞膜负电荷的减少可能与疾病的发生有一定的关系。

2. 红细胞的变性能力增强　红细胞能保持其正常形状和变性能力主要取决于其膜蛋白的组成及结构。如果其膜蛋白的组成及结构发生改变使红细胞的变性能力增强时，红细胞就更容易摆脱基底膜的障碍，穿过基底膜形成血尿。

【病因与临床分类】

（一）肾脏疾病

1. 各种原发性肾小球病　急性肾小球肾炎，急进性肾小球肾炎，慢性肾小球肾炎，局灶性肾炎，病毒性肾炎，遗传性肾炎，薄基膜肾病，肺出血-肾炎综合征，IgA肾病等。

2. 感染　肾结核，肾盂肾炎。

3. 畸形　肾血管畸形，先天性多囊肾，游走肾，肾下垂，肾盂积水等。

4. 肿瘤　肾胚胎瘤，肾盏血管肿瘤等。

5. 肾血管病变　肾静脉血栓形成，左肾静脉受压综合征（胡桃夹现象）。

6. 损伤　肾挫伤及其他损伤。

7. 药物　肾毒性药物如卡那霉素，庆大霉素，杆菌肽，水杨酸制剂，磺胺类，苯妥英钠，环磷酰胺，乌洛托品，松节油，汞剂，砷剂，盐酸氯胍等均可引起肾损害产生血尿。

（二）尿路疾病

1. 感染　膀胱炎，尿道炎，结核。

2. 结石　输尿管结石，膀胱结石。

3. 肿瘤，息肉，憩室，异物等。

（三）全身性疾病

1. 出血性疾病　弥散性血管内凝血，血小板减少性紫癜，血友病，新生儿自然出血症，再生障碍性贫血，白血病等。

2. 心血管疾病　充血性心力衰竭，感染性心内膜炎。

3. 感染性疾病　猩红热，伤寒，流行性出血热，传染性单核细胞增多症，暴发型流脑以及肺炎支原体，结核杆菌，肝炎病毒，钩端螺旋体等所致感染后肾炎。

4. 结缔组织病　系统性红斑狼疮，结节性多动脉炎，风湿性肾炎。

5. 营养性疾病　维生素C缺乏症，维生素K缺乏症。

6. 过敏性疾病　过敏性紫癜，饮食过敏如牛奶或菠萝过敏。

7. 其他疾病　如遗传性毛细血管扩张症，剧烈运动引起的一过性血尿，特发性高钙尿症等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）真性血尿与假性血尿　血尿的诊断首先要排除以下能产生假性血尿的情况：①摄入含大量人造色素（如苯胺）、食物（如蜂蜜）或药物（如大黄、利福平、苯妥英钠）等可引起红色尿；②血红蛋白尿或肌红蛋白尿；③卟啉尿；④初生新生儿尿内之尿酸盐可使尿布呈红色。但以上尿检查均无红细胞可资鉴别；⑤血便或月经血污染。

（二）肾小球性与非肾小球性血尿　真性血尿确定后，首先判断其来源，然后确定原发病因。目前常用方法有：①尿沉渣红细胞形态学检查：目前是尿RBC定位方法中普遍采用的项目，其肾小球性血尿诊断的常用标准有：尿RBC严重变形率（面包圈样、穿孔样、芽孢样）≥30%；或畸形RBC率≥60%；或多形型（尿RBC形态≥3种）；或特定单一变形率（面包圈样）≥5%，同时穿孔样RBC（即G_1细胞）≥1个。但要注意某些疾病或状态下会出现“双相性血尿”，如IgA肾病、薄基底膜病、Alport综合征、慢性肾衰竭、肾结石以及肉眼血尿、利尿剂应用等。强调不应以一次或一种尿RBC定位方法结果而武断血尿来源，应尽量采用多次或多种方法定位，提高准确率，减少误诊、漏诊；②尿中红细胞平均体积测定：若MCV < 72fl且呈小细胞分布，则说明血尿来源于肾小球，此法敏感性为95%，特异性为96%，且可克服检测者主观的误差；③尿沉渣检查见到红细胞管型和肾小管上皮细胞，表明血尿为肾实质性。若镜下血尿时，尿蛋白定量 > 500mg/24h；肉眼血尿时，尿蛋白 > 990mg/24h，或 > 660mg/L，则多提示肾小球疾病；④尿红细胞电泳：肾小球性者为20.64 ± 1.72秒，非肾小球性者为27.27 ± 1.66秒；⑤尿中免疫球蛋白的颗粒管型：如尿中能发现含lgG_1T-H蛋白的管型则多为肾实质出血，主要为肾小球肾炎，部分为间质性肾炎。

（三）肾小球性血尿诊断步骤

1. 结合临床资料分析　肾小球性血尿的鉴别诊断应注意特别详细地询问血尿的伴随症状及体征。①伴水肿，高血压，尿液中发现管型和蛋白尿，应考虑原发性或继发性肾小球疾病；②新近有皮肤感染，咽喉炎后出现血尿，首先要考虑急性链球菌感染后肾小球肾炎，其次为IgA肾病；③伴有夜尿增多，贫血显著时应考虑慢性肾小球肾炎；④伴有听力异常，应考虑Alport综合征；⑤有血尿家族史，应考虑薄基膜肾病；⑥伴感觉异常，应考虑Fabry病；⑦伴肺出血应想到肺出血-肾炎综合征；⑧伴有紫癜，应考虑紫癜性肾炎；⑨伴有高度水肿和大量蛋白尿应考虑肾病综合征。

2. 结合血、尿生化分析　①血ASO升高伴有C_3下降应考虑急性链球菌感染后肾炎；②伴血HBsAg（+）和（或）HBeAg（+），肾组织中有乙肝病毒抗原沉积，可诊断为乙肝病毒相关性肾炎；③血清补体持续性下降，考虑原发性膜增生性肾炎、狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、慢性肾小球肾炎；④ANA、Anti-dsDNA、ANCA等阳性应考虑狼疮性肾炎；⑤血清免疫球蛋白IgA增高，提示IgA肾病可能；IgG、IgM、IgA均增高，可考虑狼疮性肾炎、慢性肾炎；⑥尿蛋白成分分析中以高分子蛋白尿为主，多见于急、慢性肾小球肾炎及肾病综合征；小分子蛋白尿为主，提示间质性肾炎。

3. 结合肾活检检查分析　肾活检病理检查对血尿的病因诊断具有极为重要价值，儿童最为常见

的是系膜增生性肾炎、IgA肾病、薄基膜肾病、轻微病变型肾炎及局灶节段性肾小球硬化，部分不常见肾小球疾病如Alport综合征、脂蛋白肾小球病、纤维连接蛋白性肾小球病、胶原Ⅲ肾小球病也能得到诊断，免疫病理对诊断抗肾小球基膜肾小球肾炎、IgA肾病、IgM肾病、狼疮性肾炎、肝炎病毒相关性肾炎、Alport综合征、轻链沉积病价值极大。

血尿的肾活检指征：①孤立性血尿持续≥3个月；②孤立性血尿伴有阳性家族史；③持续性肉眼血尿≥2周；④血尿合并蛋白尿（定量≥1g/24h）；⑤血尿伴有不明原因高血压或肾功能减退。凡行肾活检应常规光镜、免疫荧光和电镜检查，以免漏诊；对于有血尿家族史的患儿可先行皮肤Ⅳ型胶原免疫病理筛查。

（四）非肾小球性血尿诊断步骤

1. 尿三杯试验　第一杯红细胞增多则为前尿道出血；第三杯红细胞增多则为膀胱基底部、前列腺、后尿道或精囊出血；三杯均有出血，则为膀胱颈以上部位出血。上尿路出血多呈暗棕色尿，无膀胱刺激征，有时可见血块。尿中出现血块通常说明为非肾小球性疾病。

2. 结合临床资料分析　①伴有尿频、尿急、尿痛，应考虑泌尿道感染，其次为肾结核；②伴有低热、盗汗、消瘦应考虑肾结核；③伴有皮肤黏膜出血应考虑出血性疾病；④伴有出血、溶血、循环障碍及血栓症状，应考虑DIC或溶血尿毒综合征；⑤伴有肾绞痛或活动后腰痛应考虑肾结石；⑥伴有外伤史应考虑泌尿系统外伤；⑦伴有肾区肿块应考虑肾肿瘤或肾静脉栓塞；⑧近期使用肾毒性药物，应考虑急性间质性肾炎；⑨无明显伴随症状时，应考虑左肾静脉受压综合征（胡桃夹现象）、特发性高钙尿症、肾微结石、肾盏乳头炎、肾小血管病及肾盂、尿路息肉、憩室。

3. 结合辅助检查分析　①两次尿培养阳性，尿菌落计数 $>10^5$，可诊断泌尿道感染；②尿培养检出结核杆菌，对诊断肾结核有重要价值，并可通过三次以上晨尿沉渣找抗酸杆菌，其阳性率为80%～90%，24小时尿沉渣找抗酸杆菌，阳性率为70%；③非肾小球性血尿中26%是由于肾结石引起，故全尿路X线平片检查在非肾小球性血尿病因诊断中非常重要，对于尿酸结石，X线检查阴性者可采用B超检查；④对于怀疑上尿路病变者，可行静脉肾盂造影（IVP），IVP阴性而持续血尿者，应行B超或CT检查，以排除小的肾肿瘤，小结石，肾囊肿以及肾静脉血栓形成，若仍阴性者，可行肾活检；⑤左肾静脉受压综合征是非肾小球性血尿的常见原因，彩色Doppler检查可以确诊；⑥儿童特发性高钙尿症也是非肾小球性血尿的常见原因，目前儿童仍以24小时尿钙定量 > 4mg/kg为高钙尿症的确诊标准。尿钙/尿肌酐（尿Ca/Cr）> 0.21为其过筛检查，多次尿Ca/Cr > 0.21也有诊断价值。

第十节　小儿遗尿症

小儿遗尿症（enuresis）是指小儿≥5岁、睡眠状态下不自主排尿≥2次/周，持续6个月以上。其病因复杂，临床上表现可分为原发性与继发性遗尿、或单纯性与复杂性遗尿，可伴随有多种排尿障碍和异常出现，因而又涉及多个学科。根据小儿遗尿的特点，小儿夜间遗尿有以下几个亚型：原发性夜间遗尿、发作性夜间遗尿、家族性夜间遗尿和夜间多尿性遗尿。其中属原发性遗尿者约为69%，继发性者约为31%，男多于女。根据Kawauchi（日本）观察157例3～5岁小儿，如以每月有1次夜间尿床为准，则3岁时50%的小儿、5岁时21%的小儿有夜间尿床史。对比有遗尿与无遗尿者二组体格发育无区别，但前者语言发育较迟。Kim（韩国）在该国随机取样自21个地区调查23 949例5～12岁小儿，结果发现于学龄前小儿中男孩27.8%，女孩21.5%有遗尿，至小学分别为11.2%和6.9%。与之有关的因素有：睡眠深、家族遗传史、白天排尿控制不佳、尿急、便秘。既往史中多见尿路感染、哮喘、头痛。遗尿可严重损害儿童的自尊，导致严重的心理与可能的精神异常。成功的治疗可使其自尊正常化。故小儿遗尿症的积极诊治具有重要的意义。

【排尿生理】　随意排尿是一个复杂的生理过程，受大脑皮质的控制，其反射中枢在骶髓。大

脑皮质对骶髓的排尿中枢有抑制作用，当尿液在膀胱充盈到一定程度时，膀胱压力急剧升高，大脑皮质解除对骶髓排尿中枢的抑制，排尿中枢传出运动冲动，引起排尿。另一方面大脑皮质可刺激排尿中枢，使逼尿肌收缩，在膀胱充盈不足时也可引起排尿，即想排尿就排尿，称自主性（或随意性）排尿。

【病因与发病机制】 小儿遗尿症的病因和发病机制还不明确。19世纪初强调器质性病因，进而注意到心理、精神因素，1950年后又认识到与遗传及基因有关。

（一）排尿控制中枢发育不全或发育迟缓 完成排尿的神经次高级中枢位于脑干和脊髓，婴幼儿排尿主要由次高级中枢控制，是一种反射性行为，即膀胱充盈时诱导逼尿肌收缩并协调性引起括约肌舒张。整个过程无需意识参与。发育完全后，正常情况下排尿控制指令则由大脑皮层有关中枢发出。若发育不全，则将保留婴幼儿排尿特点，使睡眠中大脑皮层控制能力下降，即出现遗尿。

（二）睡眠和觉醒功能发育迟缓 膀胱充盈的传入冲动不足以使患儿从睡眠转入觉醒状态，甚至许多患儿被错误地诱导进入"一个有良好排尿环境"的梦境中，并在梦中"排尿"。原发性夜间遗尿症患儿的睡眠尿流动力学研究表明遗尿发作在膀胱充盈达到最大白天容量时，患儿不能觉醒排尿或者无意识延迟排尿。Neveus 等研究显示，高的唤醒阈是夜间遗尿有关的致病因素之一，患儿可能不仅比非遗尿同龄人睡得更深，也可能睡得更好。遗尿可随机出现在每个睡眠阶段。

（三）神经内分泌因素 遗尿患儿在夜间缺少正常垂体激素——精氨酸抗利尿激素（AVP）的分泌，导致相对较多的夜间尿量和较低夜间尿渗透压。Walle 认为，除血管加压素日夜节律紊乱外，可能同时还有肾功能（如肾小管-肾小球反馈）的紊乱。但有人认为遗尿者与无遗尿者抗利尿激素分泌没有差别，尿量增加是由于肾对抗利尿激素反应差或肾小管重吸收异常所致。这正是为何使用抗利尿激素替代疗法治疗效果不同的原因。Natochin 等报告原发性夜间遗尿症患儿肾小球滤过率正常，而夜间利尿和溶质排泄增加。夜间遗尿患儿出现肾功能改变是由髓袢粗升支水和离子重吸收下降所致。这部分肾单位离子运输调节改变，在给予精氨酸加压素（desmopressin）或双氯芬酸（diclofenac）后，前列腺素分泌下降，恢复了肾离子和水的运输，夜间遗尿消失。但是Kuznetsova 等认为，夜间遗尿者肾功能的改变不是由于较高的前列腺素分泌，而是前列腺素的作用相对占优势。

（四）遗传方面 遗尿症患儿中常有家族史。双亲中有一个遗尿，则44 %的小儿遗尿，双亲都遗尿，则77 %小儿遗尿。双胞胎有更高的一致性。小儿和双亲的遗尿缓解年龄相似。遗传研究发现，遗尿基因位于13 号染色体长臂上，是常染色体显性遗传。遗尿基因可能在膀胱平滑肌收缩中发生作用，并且可能引起肾小管重吸收机制异常。

（五）精神心理因素 遗尿症患儿的感情紊乱略多于正常儿童。增加儿童生活中的应激，如兄弟姐妹、双亲间的争吵，运动，不适应新环境或其他一些损伤，都与继发性遗尿有关。Jarelin 报道精神心理因素的学说有三：①精神分析理论，认为本症为性心理的冲突，因遗尿症常于开始手淫的年龄时症状消失；②心理动力学（psychodynamics）理论，认为本症是压抑冲动的间接表达；③学习中断理论（interrupted learning theory），认为是小儿分裂的经验增加了其遗尿的易感性。精神心理与遗尿的关系仍是一有争议的问题，前者是遗尿的原因或仅是其加重或仅是羞愧和被惩罚之结果尚不肯定，人格方面更多见于压抑者。

（六）不良的排便习惯 有些儿童习惯过度抑制排尿和排便，如两腿交叉扭曲或坐在脚后跟，每天排尿仅2～3 次和严重便秘，明显增加遗尿和尿道感染机会。

（七）膀胱功能障碍、解剖因素及尿道感染 膀胱功能障碍包括功能性膀胱容量减少、逼尿肌不稳定、下尿路梗阻致逼尿肌过度收缩。单纯性遗尿症患儿80%以上存在着不稳定膀胱，50%以上功能性膀胱容量减少。Medel等用尿流动力学研究调查33例原发性夜间遗尿症患儿，超过一半有异常的尿流动力学发现，最常见的是不稳定逼尿肌收缩。功能性症状性遗尿症患儿，90%以上存在着不稳定膀胱，5%以上存在着懒膀胱（lazy bladder）。在不稳定膀胱中，约50%在不稳定膀胱时尿道外括约肌出现收缩，约30%在不稳定膀胱时尿道外括约肌舒张。懒膀胱表现为膀胱容量增大、

感觉迟钝，逼尿肌收缩力弱伴剩余尿。器质性症状性遗尿症尿流动力学表现与其原发病因有关。解剖因素及尿道感染如输尿管异位开口、膀胱阴道瘘、膀胱炎等均可造成器质性症状性遗尿。

【临床表现】 患儿经常遗尿，每夜发生1～2次，有时候一夜发生多次，患儿遗尿后并不觉醒，遗尿的时间大多在上半夜，当处在第3、4深睡眠阶段（非眼快动期），小儿醒时不觉有排尿的梦境。少数可在后半夜第1、2浅睡眠阶段（眼快动期）发生遗尿，小儿醒时有排尿的梦境记忆。遗尿可持续数月，也有消失后再出现。临床无排尿困难等泌尿系统症状，尿常规正常。小儿常有心理负担而不愿意与小同学交往，在睡前则提心吊胆地担忧遗尿。一些家长对患儿不作耐心的诱导，对患儿施加压力，加重患儿精神负担，可产生恶性循环，形成顽固性遗尿。

【诊断】 小儿≥5岁，睡眠状态下不自主排尿≥2次/周，持续时间超过6个月以上的小儿可以诊断为遗尿症。但对遗尿患儿，首先要确定为功能性的还是器质性的。通过询问病史、体检、尿检查和影像学检查等以明确有无器质性疾病，其中膀胱B超检查非常重要。重点注意下列疾病：①泌尿系统疾病、如包茎、包皮过长、泌尿系感染等，除病史、体检外，应做尿常规或尿培养，必要时做静脉肾盂造影；②神经系统疾病，如隐型脊柱裂、脊髓损伤、癫痫、大脑发育不全等，这些疾病各有其特点及神经症状和体征，一般诊断不难。脊柱裂者可做局部X线照片确定；③其他，如糖尿病、尿崩症，由于多尿而遗尿；蛲虫病局部刺激，便秘等要注意。

【治疗】 遗尿给患儿及家长带来的精神负担是很大的，它会对儿童的心理造成负面影响。因此必须重视儿童遗尿问题，正确对待小儿遗尿，积极治疗小儿遗尿症。

（一）遗尿报警器 使用方便，安全有效。它是通过将尿湿感应器放在床单上，当孩子一尿湿时，即警铃报警叫醒孩子排尽余尿并清洁床单；通过这样反复训练使孩子最终能感受到尿意而自觉醒来排尿。有效率在70%～80%。

（二）膀胱功能训练 一般儿童的膀胱可容纳300ml左右的尿液，白天应多鼓励孩子多饮水，有意识的使膀胱多储尿，当每次尿液达350ml以上，患儿的膀胱便具备了一定的储存尿液的功能，然后再训练孩子排尿中途停止再排尿，以训练膀胱括约肌的功能，达到令患儿可以自己控制排尿的目的。此方法较适用于夜间多次尿床或白天尿湿裤的孩子。

（三）药物治疗 精氨酸加压素（desmopressin，商品名弥凝，Minirin）于1960年合成，已成功地用于治疗小儿夜间遗尿，它是通过浓缩尿液和减少尿液的产生达到治疗目的。用法：0.1～0.2mg（效果欠佳时可渐增到0.4mg）每晚睡前半小时口服，服药前1小时及服药后不宜喝水及饮料，以免引起水潴留。总疗程3～6个月。用药6周后无效者为无效。

自主神经类药物及中枢兴奋药物，一般以1个月为1疗程，然后逐渐减量至停药。①自主神经类药物中抗胆碱药物可增加功能性膀胱容量，减少膀胱的无抑制性收缩，故对尿动力学紊乱所致遗尿症有效。常用药为盐酸丙咪嗪（米泊明，imipramine），类似药物尚有去甲替林（nortriptyline）、阿米替林（amitriptyline）、去甲丙咪嗪（desipramine）等；②中枢兴奋药常用甲氯芬酯（遗尿丁，meclofenoxane），主要作用于中枢外周神经系统，增加膀胱容量，对中枢神经的作用包括抗抑制活动，使易于“唤醒”睡眠中的小儿，约50%遗尿症可被治愈，15%～20%有进步，但停药后60%可复发。

（四）中医药治疗 中医认为遗尿属肾虚，治则补之，多以温补固肾为主，对肾气不足、下元虚寒者用温肾固涩法。对脾肺气虚者用益气固涩法。肝经湿热者用泻火清热法。另外针灸对遗尿也有一定疗效。

（易著文）

第十五章　造血系统疾病

第一节　小儿造血和血液特点

一、造血特点

小儿造血以新生儿出生的时间为标志分为胚胎期造血和生后造血（图15-1）。

（一）胚胎期造血　根据造血组织发育和造血部位发生的先后，可将此期分为三个不同的阶段。

1. 中胚叶造血期（mesoblastic hematopoiesis）　约于胚胎第10～14天，在卵黄囊壁上的中胚层间质细胞开始分化聚集成细胞团，称之为血岛（blood island）。血岛外周的细胞分化为血管内皮细胞，中间的细胞则分化成原始血细胞（hematocytoblast），此细胞呈强碱性，尚无血红蛋白，进一步分化后形成含血红蛋白的初级原始红细胞（primitive erythroblast）。自胚胎第8周后，血岛开始退化，初级原始红细胞逐渐减少，至12～15周时消失。

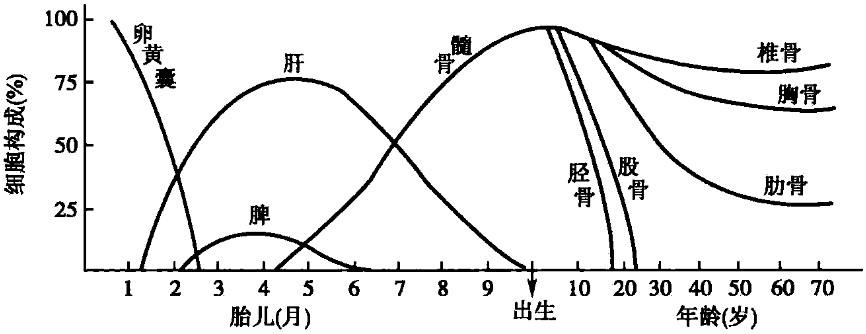


图15-1　胎儿及生后不同时期的造血情况

2. 肝造血期（hepatic hematopoiesis）　自胚胎第6～8周开始肝脏出现活动的造血组织，并逐渐成为胎儿中期的主要造血部位，4～5个月时达高峰，6个月后逐渐减退，约于初生时停止。肝造血主要是产生有核红细胞，此细胞与骨髓中的原红细胞近似，称为定型的原红细胞（definitive erytbroblast），它可分化成无核红细胞。此外，肝脏产生少量粒细胞和巨核细胞。

约于胚胎第8周脾脏开始造血，以生成红细胞占优势，稍后粒系造血也相当活跃。在12周时还可出现淋巴细胞和单核细胞。胎儿5个月之后，脾脏造红细胞和粒细胞功能减退至消失，而造淋巴细胞功能可维持终生。

约于胚胎第6～7周开始出现胸腺，于第8周开始生成淋巴细胞。来源于卵黄囊、肝脏或骨髓的淋巴干细胞在胸腺中经胸腺素诱导后（出生后诱导过程中止）分化为具有细胞免疫功能的前T细胞，在周围淋巴组织中增殖并发育为T淋巴细胞，这种功能维持终生。此外，胚胎期胸腺还有短暂的生成红细胞和粒细胞功能。

自胚胎11周淋巴结开始制造淋巴细胞，并且，淋巴结成为终生造淋巴细胞和浆细胞的器官。胎儿期淋巴结亦有短暂的红系造血功能。

3. 骨髓造血期（medullary hemotopoïesis）　在胚胎第6周开始出现骨髓，但至胎儿4个月才开

始造血活动，并迅速成为主要的造血器官，直至出生2～5周后成为唯一的造血场所。

（二）生后造血 生理情况下，骨髓是出生后造血的主要器官，产生各种血细胞；淋巴组织产生淋巴细胞；疾病情况下可出现骨髓外造血。

1. 骨髓造血 出生后骨髓是产生红系、粒系和巨核系细胞的唯一器官，此外还产生淋巴细胞和单核细胞。在生后头几年内，所有骨髓均为红髓，全部参与造血，以满足生长发育的需要；5～7岁开始，长骨干中出现脂肪细胞（黄髓），随着年龄的增长，黄髓逐渐增多，而红髓相应减少，至18岁时红髓仅分布于脊柱、胸骨、肋骨、颅骨、锁骨、肩胛骨、骨盆及长骨近端。但黄髓仍有潜在的造血功能，当机体贫血等病理情况需要增加造血时，它可转变为红髓而恢复造血功能。由于小儿在出生后头几年缺少黄髓，故造血的代偿潜力甚少，如果需要增加造血时，就容易出现骨髓外造血。

2. 淋巴器官造血 生后胸腺、脾脏和淋巴结继续产生淋巴细胞，其中胸腺产生T细胞，淋巴结产生B淋巴细胞。在贫血时，脾和淋巴结可恢复胎儿期造血。

3. 单核巨噬细胞系统 此系统分布几乎遍及全身各器官。网状细胞分化为吞噬性网状细胞；骨髓生成的单核细胞经血液进入组织后成为组织细胞，在一定条件下转化为有强大吞噬能力的游离吞噬细胞。

4. 骨髓外造血（extramedullary hematopoiesis） 是婴幼儿应对机体贫血等病理情况的一种特殊反应。生理状态下，婴幼儿的骨髓已均为红髓，已全力造血。当遇到感染性贫血或溶血性贫血等需要增加造血时，肝、脾和淋巴结可随时适应需要，恢复到胎儿时的造血状态，称为“骨髓外造血”，临床表现为肝、脾、淋巴结增大；同时外周血中可出现有核红细胞或（和）幼稚中性粒细胞。当感染及贫血纠正后，肿大的肝、脾、淋巴结可恢复正常。

二、血象特点

不同年龄小儿的血象有所不同。

（一）红细胞数及血红蛋白的含量 红细胞生成需要持续地供给氨基酸、铁、某些维生素和微量营养素等，并受红细胞生成素（erythropoietin，EPO）所调节。组织缺氧可刺激红细胞生成素的生成。

由于胎儿期处于相对缺氧状态，红细胞生成素合成增加，故红细胞和血红蛋白量较高，出生时红细胞数约5.0×10^{12}～7.0×10^{12}/L，血红蛋白量约150～220g/L；未成熟儿与足月儿基本相等，少数可稍低。生后6～12小时因进食较少和不显性失水，其红细胞数和血红蛋白量往往比出生时高些，此后才开始下降。出生后随着自主呼吸的建立，血氧含量增加，导致红细胞生成素合成减少，骨髓造血功能暂时性降低，网织细胞减少；胎儿红细胞较大，寿命较短而致破坏较多（生理性溶血）；婴儿生长发育迅速，循环血量迅速增加。以上因素使红细胞数和血红蛋白含量逐渐下降，至2～3个月时达到最低点，红细胞降至3.0×10^{12}/L左右，血红蛋白降至100g/L左右，呈现轻度贫血（早产儿于生后3～7周可降至70～90g/L），称为“生理性贫血”。“生理性贫血”一般无临床症状（少数早产儿可有贫血的临床症状），其经过呈自限性。3个月后，红细胞数和血红蛋白量又缓慢增加，约于12岁时达成人水平。此外，初生时外周血液中可见到少量有核红细胞，生后1周内消失。

网织红细胞在外周血液中的比例初生3天内约0.04～0.06，于生后4～7天迅速下降至0.003～0.01，3个月后回升，婴儿期以后约与成人相同。

（二）白细胞数与分类 初生时白细胞数为15×10^9～20×10^9/L，生后6～24小时升高达21×10^9～28×10^9/L，然后逐渐下降，1周后平均为12×10^9/L，6～12个月白细胞数维持在10×10^9/L左右，8岁后接近成人水平。

白细胞分类主要是中性粒细胞与淋巴细胞比例的变化。出生时中性粒细胞约占0.60～0.65，淋巴细胞约占0.35；生后白细胞总数逐渐下降，中性粒细胞的比例也相应下降，生后4～6天两者比

例约相等；随后淋巴细胞比例上升，约占0.60，中性粒细胞约占0.3；至4～6岁时两者比例又相等；以后白细胞分类与成人相似。

此外，新生儿出生时外周血液中也可出现少量幼稚中性粒细胞，但在数天内即消失。

（三）血小板数　血小板数与成人相似，约为150×10^9～250×10^9/L。

（四）血红蛋白种类　血红蛋白分子由两对多肽链组成。构成血红蛋白分子的多肽链共有6种，分别称为α、β、γ、δ、ε和ζ链。而不同的血红蛋白分子是由不同的多肽链组成的。在胚胎、胎儿、儿童和成人的红细胞内，正常情况下由6种珠蛋白链（α族：ζ、α链，β族：ε、γ、δ、β链）组成6种不同的血红蛋白分子：胚胎期的血红蛋白为Gower1（$\zeta_2\varepsilon_2$）、Gower2（$\alpha_2\varepsilon_2$）和Portland（$\zeta_2\gamma_2$）；胎儿期的胎儿血红蛋白（HbF，$\alpha_2\gamma_2$）；成人血红蛋白分为HbA（$\alpha_2\beta_2$）和HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）两种。

血红蛋白Gower1、Gower2、Portland在胚胎12周时消失，并为HbF所代替。胎儿6个月时HbF占0.90，而HbA仅占0.05～0.10；以后HbA合成逐渐增加，至出生时HbF占0.70，HbA约占0.30，HbA_2 < 0.01。出生后HbF迅速为HbA所代替，1岁时HbF不超过0.05，至2岁时不超过0.02；成人的HbA约占0.95，HbA_2占0.02～0.03，HbF不超过0.02。

（五）血容量　小儿血容量相对较成人多，新生儿血容量约占体重的10%，平均300ml；儿童约占体重的8%～10%；成人血容量约占体重的6%～8%。

第二节　小儿贫血概述

贫血（anemia）是指外周血中单位容积内的红细胞数（RBC）、血红蛋白量（Hb）或红细胞压积（Hct）低于正常。由于婴儿和儿童的红细胞数、血红蛋白和红细胞压积随年龄不同而有差异，因此在诊断贫血时必须参照不同年龄正常值。根据世界卫生组织的资料，Hb的低限值在6个月～6岁者为110g/L，6～14岁为120g/L，海拔每升高1000米，Hb上升4%；低于此值者为贫血。6个月以下的婴儿由于生理性贫血等因素，血红蛋白值变化较大，目前尚无统一标准。我国小儿血液会议（1989年）暂定：Hb在新生儿期 < 145g/L，1～4个月时 < 90g/L，4～6个月时 < 100g/L者为贫血。

【贫血的分类】

（一）贫血程度分类　根据外周血血红蛋白含量可分为四度：①轻度，Hb从正常下限～90g/L；②中度，Hb为～60g/L；③重度，Hb为～30g/L；④极重度，Hb < 30g/L。新生儿Hb为144～120g/L者为轻度，～90g/L者为中度，～60g/L者为重度，< 60g/L者为极重度。

（二）病因分类　根据造成贫血的原因将其分为失血性、溶血性和红细胞或血红蛋白生成不足三类。

1. 红细胞和血红蛋白生成不足

（1）缺乏造血物质：如缺铁性贫血（铁缺乏）、营养性巨幼红细胞性贫血（维生素B_{12}、叶酸缺乏）、维生素B_6缺乏/效应性贫血、铜缺乏、维生素C缺乏等。

（2）骨髓造血功能障碍

1）再生障碍性贫血：①先天性，如范可尼（Fanconi）贫血；②后天性，分特发性和获得性。

2）单纯红细胞再生障碍性贫血：分为先天性和贫血性。

（3）红细胞生成素不足：慢性炎症性疾病（慢性感染、儿童类风湿病、系统性红斑狼疮等）、慢性肾病、甲状腺功能低下、垂体功能低下、蛋白质缺乏、氧亲和力下降的血红蛋白病。

（4）其他：铅中毒、铁粒幼细胞性贫血、红细胞生成性原卟啉症、乳清酸血症；骨髓肿瘤细胞浸润导致的贫血（白血病、恶性淋巴瘤等）。

2. 溶血性贫血

（1）红细胞内在缺陷

1）红细胞膜结构缺陷：遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、口形红细胞增多症、棘状细胞增多等。

2）红细胞酶缺乏：①糖的无氧酵解通路酶缺乏，如丙酮酸激酶（PK）缺乏、葡萄糖磷酸异构酶（GPI）缺乏、已糖激酶（HK）缺乏、磷酸果糖激酶（PFK）缺乏、磷酸丙糖异构酶（TPI）缺乏、磷酸甘油酸激酶（PGK）缺乏等；②磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢途径酶缺乏，如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏、谷胱甘肽合成酶（GSHsyn）缺乏、谷胱甘肽还原酶（GR）缺乏等；③核苷酸代谢途径酶缺乏，如嘧啶5′核苷酸酶（P5′N）缺乏。

3）血红蛋白合成与结构异常：①珠蛋白肽链量的异常，如地中海贫血（珠蛋白生成障碍性贫血）；②珠蛋白肽链异常，如血红蛋白S、E、C、D等。

（2）红细胞外在因素

1）免疫因素：体内存在破坏红细胞的抗体，如新生儿溶血症、自身免疫性溶血性贫血、药物所致的免疫性溶血性贫血等。

2）感染因素：因细菌的溶血素或疟原虫对红细胞的破坏。

3）物理化学因素：如烧伤、苯、铅、砷、蛇毒等可直接破坏红细胞。

4）其他：如脾功能亢进、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、血栓性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血等。

3. 失血性贫血

（1）急性失血：如创伤性大出血，出血性疾病等。

（2）慢性失血：如溃疡病、钩虫病、鲜牛奶过敏、肠息肉、特发性肺含铁血黄素沉着症等。

（三）形态分类 根据红细胞数、血红蛋白量和红细胞压积计算出红细胞平均容积（MCV）、红细胞平均血红蛋白（MCH）和红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC），将贫血分为以下四类（表15-1）。

表15-1 贫血的细胞形态分类

	MCV（fl）	MCH（pg）	MCHC（%）
正常值	80～94	28～32	32～38
大细胞性	>94	>32	32～38
正细胞性	80～94	28～32	32～38
单纯小细胞性	<80	<28	32～38
小细胞低色素性	<80	<28	<32

形态分类有助于病因分析（表15-2）。

表15-2 形态分类与病因分析

形态分类	可 能 病 因
小细胞低色素性贫血	缺铁性贫血，地中海贫血，铅中毒，慢性疾病（感染、炎症、恶性肿瘤、慢性肾病），维生素B_6效应性贫血，铁粒幼红细胞性贫血，铜缺乏性贫血，肺含铁血黄素沉着症，铅中毒，转铁蛋白缺乏症
大细胞性贫血	维生素B_{12}缺乏，叶酸缺乏，骨髓增生异常综合征，肝疾病，甲状腺功能低下（部分），维生素B_6缺乏（部分）、维生素B_1缺乏，乳清酸尿症，网织红细胞增多症，正常新生儿等
正细胞性	生成减少：再生障碍性贫血，单纯红细胞再生障碍性贫血，骨髓浸润（白血病、恶性肿瘤、骨髓纤维化）；血液损失（早期）；溶血：红细胞酶缺乏所致溶血，红细胞膜缺陷所致溶血（部分），免疫性溶血，中毒，感染，微血管病性溶血（弥散性血管凝血、溶血尿毒症综合征、高血压、心脏疾病）等

【临床表现】 贫血的临床表现与病因、程度轻重、发生急慢等因素有关。急性贫血如急性失血或溶血，虽贫血程度轻，亦可引起严重症状甚至休克；而慢性贫血，早期由于机体各器官的代偿功能较好，可无症状或症状较轻，当代偿不全时才逐渐出现症状。红细胞的主要功能是携带氧气并输送至全身，当贫血时，血液含氧量减少而呈低氧血症，引起组织与器官缺氧而产生一系列症状。

（一）一般表现 皮肤、黏膜苍白为突出表现。贫血时皮肤（面、耳轮、手掌等）、黏膜（睑结膜、口腔黏膜）及甲床呈苍白色；重度贫血时皮肤往往呈蜡黄色，易误诊为轻度黄疸；相反，伴有黄疸、青紫或其他皮肤色素改变时可掩盖贫血的表现。此外，病程较长的患儿还常常有易疲倦、毛发干枯、营养低下、体格发育迟缓等症状和表现。

（二）造血器官反应 婴儿期骨髓全是红髓，当需要增加造血时，骨髓代偿能力不足而出现骨髓外造血（但再生障碍性贫血一般很少引起骨髓外造血），表现为肝脾和淋巴结肿大，外周血中可出现有核红细胞、幼稚粒细胞。

（三）各系统症状

1. 循环和呼吸系统　贫血时，由于组织缺氧，可出现一系列代偿功能改变，如通过心率加快和呼吸加速来达到增加运输氧气的功能。体格检查可出现呼吸加速、心率加快、脉搏加强、动脉压增高，有时可见毛细血管搏动。重度贫血失代偿时，渐出现心脏扩大，心前区收缩期杂音，甚至发生充血性心力衰竭。

2. 消化系统　胃肠蠕动及消化酶分泌功能均受影响，出现食欲减退、恶心、腹胀或便秘等。

3. 神经系统　常表现精神不振，注意力不集中，情绪易激动等。年长儿可有头痛、昏眩、眼前有黑点或耳鸣等。

【诊断要点】 贫血是综合征，必须寻找贫血的原因，才能进行合理和有效的治疗。因此，详细询问病史、全面的体格检查和必要的实验室检查是作出贫血病因诊断的重要依据。

（一）病史

1. 发病年龄　可提供诊断线索。不同年龄发生贫血的病因不同：出生后即有严重贫血者要考虑产前、产时或产后失血（胎儿-母体输血、胎儿-胎儿输血、脐带出血、胎盘早期剥离等）；生后24小时内出现贫血伴有黄疸者，以新生儿溶血症（ABO或Rh血型不合所致）可能性大；婴儿期发病者多考虑营养缺乏性贫血、遗传性溶血性贫血；儿童期发病者多考虑慢性出血性贫血、再生障碍性贫血、其他造血系统疾病、全身性疾病引起的贫血。

2. 病程经过和伴随症状　起病急、病程短者，提示急性溶血或急性失血；起病缓慢者，提示营养性贫血、慢性失血、慢性溶血等。如伴有黄疸和血红蛋白尿提示溶血；伴有呕血、便血、血尿、瘀斑等提示出血性疾病；伴有神经和精神症状如嗜睡、震颤等提示维生素B_{12}缺乏；伴有骨痛提示骨髓浸润性病变，肿瘤性疾病多伴有发热、肝脾及淋巴结肿大。

3. 喂养史　详细了解婴幼儿的喂养方法及饮食的质与量对诊断和病因分析有重要意义。如1岁内单纯乳类喂养而少加辅食，幼儿及年长儿饮食质量差或搭配不合理者，可能为缺铁性贫血；单纯母乳（缺乏维生素B_{12}）或羊乳（缺乏叶酸）喂养未及时添加辅食的婴儿，易患营养性巨细胞性贫血。

4. 过去史　询问有无寄生虫病特别是钩虫病史；询问其他系统疾病，如消化系统疾病、慢性肾病、严重结核、慢性炎症性疾病如类风湿病等可引起与贫血有关的疾病。此外，还要询问有无服用对造血系统不良影响的药物如氯霉素、磺胺等。

5. 家族史　与遗传有关的贫血，如遗传性球形红细胞增多症、G6PD缺乏、珠蛋白生成障碍性贫血等，家族（或近亲）中常伴有同样患者。

（二）体格检查

1. 生长发育　慢性贫血往往有生长发育障碍。某些遗传性溶血性贫血，特别是重型β-地中海贫血，除发育障碍外还表现有特殊面貌，如颧、额突出，眼距宽，鼻梁低，下颌骨较大等。

2. 营养状况　营养不良常伴有慢性贫血。

3. 皮肤、黏膜　皮肤和黏膜苍白的程度一般与贫血程度成正比。小儿因植物神经功能不稳定，故面颊的潮红与苍白有时不一定能正确反映有无贫血，观察甲床、结合膜及唇黏膜的颜色比较可靠。长期慢性贫血者皮肤呈苍黄，甚至呈古铜色；反复输血皮肤常有色素沉着。如贫血伴有皮肤、黏膜出血点或瘀斑，要注意排除出血性疾病和白血病。伴有黄疸时提示溶血性贫血。

4. 指甲和毛发　缺铁性贫血的患儿指甲菲薄、脆弱，严重者扁平甚至呈匙状反甲。巨幼红细胞性贫血头发细黄、干稀、无光泽，有时呈绒毛状。

5. 肝脾和淋巴结肿大　这是婴幼儿贫血常见的体征。肝脾轻度肿大多提示髓外造血；如肝脾明显肿大且以脾大为主者，多提示遗传性溶血性贫血，慢性粒细胞白血病等。贫血伴有明显淋巴结肿大者，应考虑造血系统恶性病变（如白血病、恶性淋巴瘤）。

除上述病史与体检资料外，还应注意贫血对各系统的影响，如心脏扩大和心尖部收缩期杂音等，以及各系统可能的其他损害与贫血的因果关系。

【辅助检查】　血液检查是贫血鉴别诊断不可缺少的措施，临床上应由简而繁进行。一般根据病史、体征和初步的实验室检查资料，通过综合分析，对大多数贫血可做出初步诊断或确定诊断；对一些病情复杂暂时不能明确诊断者，亦可根据初步线索进一步选择必要的检查。

1. 血常规　红细胞计数和血红蛋白可确定有无贫血及其程度，MCV、MCH、MCHC可帮助判断形态分类，白细胞和血小板计数可协助诊断或初步排除造血系统其他疾病（如白血病）以及感染性疾病所致的贫血。

2. 红细胞形态　这是一项简单而又重要的检查方法。仔细观察血涂片中细胞大小、形态及染色情况，对贫血的病因诊断有提示作用。如红细胞较小、染色浅、中央淡染色区扩大，多提示缺铁性贫血；红细胞呈球形，染色深提示遗传性球形细胞增多症；红细胞大小不等，染色浅并有异形、靶形和碎片者，多提示珠蛋白生成障碍性贫血；红细胞形态正常则见于急性溶血或骨髓造血功能障碍。还可同时观察血涂片中白细胞和血小板的质和量的改变，对判断贫血的病因也有帮助。

3. 网织红细胞计数　可反映骨髓造红细胞的功能。增多提示骨髓造血功能活跃，可见于急慢性溶血或失血性贫血；减少提示造血功能低下，可见于再生障碍性贫血、营养性贫血等。此外在治疗过程中定期检查网织红细胞计数，有助于判断疗效，如缺铁性贫血经合理的治疗后，网织红细胞在1周左右即开始增加。

4. 骨髓检查　涂片检查可直接了解骨髓造血细胞生成的质和量的变化，对某些贫血的诊断具有决定性意义（如白血病、再生障碍性贫血、营养性巨幼红细胞性贫血）。骨髓活检对白血病、转移瘤等骨髓病变具有诊断价值。

5. 血红蛋白分析检查　如血红蛋白碱变性试验、血红蛋白电泳、包涵体生成试验等，对地中海贫血和异常血红蛋白病的诊断有重要意义。

6. 红细胞脆性试验　脆性增高见于遗传性球形细胞增多症；减低则见于地中海贫血。

7. 特殊检查　红细胞酶活力测定对先天性红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血有诊断意义；抗人球蛋白试验可诊断自身免疫性溶血；血清铁、铁蛋白、红细胞游离原卟啉等检查可以分析体内铁代谢情况，以协助诊断缺铁性贫血；核素^{51}铬可以测定红细胞寿命；基因分析方法对遗传性溶血性贫血不但有诊断意义，还有产前诊断价值。

【治疗】

（一）去除病因　这是治疗贫血的关键，有些贫血在病因去除后，很快可以治愈。对一些贫血原因暂时未明的，应积极寻找病因，予以去除。

（二）一般治疗　加强护理，预防感染，改善饮食质量和搭配等。

（三）药物治疗　针对贫血的病因，选择有效药物给予治疗，如铁剂治疗缺铁性贫血，维生素B_{12}和叶酸治疗营养性巨幼红细胞性贫血，肾上腺皮质激素治疗自身免疫性溶血性贫血和先天性纯红细胞再生障碍性贫血，联合免疫抑制（抗胸腺球蛋白、环孢素A）治疗再生障碍性贫血等。

（四）输红细胞　当贫血引起心功能不全时，输红细胞是抢救的措施。对长期慢性贫血者，若代偿功能良好，可不必输红细胞，必须输红细胞时应注意输注的量和速度，贫血愈严重，一次输注量愈少且速度宜慢。每次输红细胞5～10ml/kg，速度不宜快，以免引起心力衰竭和肺水肿。对于贫血合并肺炎的患儿，每次输注量更应减少，速度减慢。

（五）造血干细胞移植　这是目前根治一些遗传性溶血性贫血和再生障碍性贫血的有效方法，如有HLA相配的造血干细胞来源应予首选。

（六）并发症治疗　婴幼儿贫血易合并急、慢性感染，营养不良，消化紊乱等，应予积极治疗。同时还应考虑贫血与合并症的相互影响的特点，如贫血患儿在消化紊乱时对于体液失衡的调节能力较无贫血的小儿差，在输液治疗时应予注意。

第三节　营养性贫血

一、营养性缺铁性贫血

营养性缺铁性贫血（nurtitional iron deficiency anemia）是体内铁缺乏导致血红蛋白合成减少，临床上以小细胞低色素性贫血、血清铁蛋白减少和铁剂治疗有效为特点的贫血症。本病以6～24个月婴幼儿发病率最高，严重危害小儿健康，是我国重点防治的小儿常见病之一。

【铁的代谢】

（一）人体内铁元素的含量及其分布　正常人体内的含铁总量随着年龄、体重、性别和血红蛋白水平的不同而异。正常成人男性体内总铁量约为50mg/kg，女性约为35mg/kg，新生儿约为75mg/kg。总铁量中约64%用于合成血红蛋白，32%以铁蛋白及含铁血红素形式贮存于肝、骨髓和其他脏器内，3.2%合成肌红蛋白，0.4%存在于含铁酶（如各种细胞色素酶、单胺氧化酶），0.4%以运转铁存在血浆中。

（二）铁的来源　铁的来源主要有二：

1. 从食物中摄取铁　又称“外源性铁”，占人体铁摄入量的1/3。食物中的铁分为血红素铁和非血红素铁，前者吸收率高于后者。动物性食物尤其是精肉、血、内脏含铁高且为血红素铁，吸收率达10%～25%；蛋黄含铁量高但吸收率较低；母乳与牛乳含铁量均低，但母乳的铁吸收率比牛乳高约5倍。植物性食物中以大豆含铁量最高，其次为黑木耳、发菜、海带等，麦芽、水果等也有一定量的铁，但这些均属非血红素铁，吸收率约1.7%～7.9%。须指出的是，铁制炊具在烹调食物时可有大量无机铁混入食物。

2. 红细胞释放的铁　又称“内源性铁”。占人体铁摄入量的2/3；体内红细胞衰老或破坏所释放的血红蛋白铁几乎全部被再利用。

（三）铁的吸收和转运　食物中的铁主要在十二指肠和空肠上段被吸收，肠黏膜微绒毛在铁的吸收中发挥重要作用。食物铁的吸收有两种形式：①游离铁形式：植物食品中的铁一般以胶状氢氧化高铁（Fe^{3+}）形式存在，在胃蛋白酶和游离盐酸的作用下，转化为游离的Fe^{2+}而被吸收；②血红素形式：动物食品在胃酸和蛋白分解酶的作用下，血红素与珠蛋白分离，被肠黏膜直接吸收，在肠黏膜上皮细胞内经血红素分解酶作用将铁释放出来。肠腔内一些因素可影响铁的吸收：维生素C、稀盐酸、果糖、氨基酸等还原物质能使Fe^{3+}变成Fe^{2+}，有利于铁的吸收；磷酸、草酸等可与铁形成不溶性铁酸盐，难于吸收；植物纤维、茶、咖啡、蛋、牛奶、抗酸药物等可抑制铁的吸收。

铁的吸收受肠黏膜细胞和体内贮存铁的状态调控。肠黏膜细胞生存期为4～6天，对吸入胞内的铁起暂时保存作用；当体内贮存铁充足或造血功能减退时，转铁蛋白受体（TfR）合成减少，铁蛋白合成增加，肠黏膜细胞内的铁大部分以铁蛋白形式贮存在该细胞内，随肠黏膜细胞的脱落而被排出体外，因而吸收减少；当体内缺铁、造血功能增强或骨髓无效造血时，TfR合成增加，铁蛋白合成减少，肠黏膜细胞内的铁大部分进入血流，铁的吸收增加。

进入肠黏膜细胞的Fe^{2+}被氧化成Fe^{3+}，其中一部分与细胞内的去铁蛋白（apoferritin）结合，形成铁蛋白（ferritin）暂时保存在肠黏膜细胞中；另一部分Fe^{3+}与细胞浆中载体蛋白结合后移出胞外进入血液，与血浆中的转铁蛋白（transferrin，Tf）结合，随血液循环将铁运送到需铁和贮铁组织，供给机体利用，未被利用的部分则与去铁蛋白结合而形成铁蛋白，作为贮存备用铁。红细胞破坏后释放出的铁，也同样通过与Tf结合后运送到骨髓等组织，被利用或贮存。

正常的情况下，血浆中的转铁蛋白仅1/3与铁结合，此结合的铁称为血清铁（serum iron，SI）；其余2/3的转铁蛋白仍具有与铁结合的能力，在体外加入一定量的铁可使其成饱和状态，所加的铁量即为未饱和铁结合力。血清铁与未饱和铁结合力之和称之为血清总铁结合力（totoal iron binding capacity，TIBC）。血清铁在总铁结合力中所占的百分比称之为转铁蛋白饱和度（transferin saturation，TS）。

（四）铁的利用与储存 吸收到血液中的铁与血浆中的转铁蛋白结合后，转运至需铁组织。铁到达骨髓造血组织后即进入幼红细胞，在线粒体中与原卟啉结合形成血红素，血红素与珠蛋白结合形成血红蛋白。此外，铁还在肌红蛋白的合成中和某些酶（如细胞色素C、单胺氧化酶、核糖核酸还原酶、琥珀酸脱氢酶等）中被利用。

在体内未被利用的铁以铁蛋白及含铁血黄素的形式贮存。在机体需要铁时，这两种铁均可被利用。通过还原酶的作用，使铁蛋白中的Fe^{3+}转化成Fe^{2+}释放，然后被氧化酶氧化成Fe^{3+}，与转铁蛋白结合后被转运到需铁的组织。

（五）铁的排泄 正常情况下每日仅有极少量的铁排出体外。小儿每日排出量约为15μg/kg，约2/3随脱落的肠黏膜细胞、红细胞、胆汁由肠道排出，其他经肾脏和汗腺排出，表皮细胞脱落也失去极微量的铁。

（六）铁的需要量 小儿由于生长发育的需要，每日需摄入的铁量相对较成人为多。成熟儿自生后4个月至3岁每天约需铁0.5～1.5mg（食物中每日需供铁5～15mg）；早产儿需铁较多，约为2mg；各年龄小儿每天摄入总量不宜超过15mg。

（七）胎儿和儿童期铁代谢特点

1. 胎儿期铁代谢特点 胎儿通过胎盘从母体获得铁，孕早、中期获铁较少，孕后期的3个月获铁量最多，平均每日可从母体获4mg铁。故足月儿从母体所获得的铁足够其生后4～5月内之用；而早产儿从母体所获的铁较少，容易发生缺铁。研究表明，如孕母严重缺铁，由于母体TfR的代偿性增加和胎盘摄铁能力的下降，可影响胎儿获取铁量。

2. 婴幼儿期铁代谢的特点 足月新生儿体内总铁约75mg/kg,其中25%为贮存铁。生后由于“生理性溶血”释放的铁较多，随后是“生理性贫血”期造血相对较低下，加之从母体获取的铁一般能满足4个月之需，故婴儿早期不易发生缺铁。但早产儿从母体获取铁少，且生长发育更快，可较早发生缺铁。约4月龄以后，从母体获取的铁逐渐耗尽，加上此期生长发育迅速，造血活跃，因此对膳食铁的需要增加，而婴儿主食人乳和牛乳的铁含量均低，不能满足机体之需，贮存铁耗竭后即发生缺铁，故6个月～2岁的小儿缺铁性贫血发生率高。

3. 儿童期和青春期铁代谢特点 儿童期一般较少缺铁，此期缺铁的主要原因是偏食使摄取的铁不足，或是食物搭配不合理使铁的吸收受抑制；肠道慢性失血也是此期缺铁的原因。青春期由于生长发育迅速而对铁的需要量增加，初潮以后少女如月经过多造成铁的丢失也是此期缺铁的原因。

【病因】

（一）储铁不足 早产、双胎或多胎、和孕母严重缺铁等可使胎儿从母体获得的铁减少，胎儿失血（胎儿-胎儿输血或胎儿-母体输血等）可使胎儿铁丢失，以上因素导致和孕母严重缺铁等胎儿储铁减少，因而较易发生缺铁性贫血。

（二）铁摄入量不足 这是营养性缺铁性贫血的主要原因。人乳、牛乳、谷物中含铁量均低，如不及时添加含铁较多的辅食，容易发生缺铁性贫血。

（三）生长发育因素 婴儿期发育较快，5个月时和1岁时体重分别为出生时的2倍和3倍；随着体重增加，血容量也增加较快，1岁时血循环中的血红蛋白增加二倍；未成熟儿的体重及血红蛋白增加倍数更高；如不及时添加含铁丰富的食物，则易致缺铁。

（四）铁的吸收障碍 食物搭配不合理可影响铁的吸收。慢性腹泻不仅铁的吸收不良，而且从粪便排出的铁也增加。

（五）铁的丢失过多 正常婴儿每天排泄铁量相对比成人多。每1 ml血约含铁0.5mg，长期慢性失血可致贫血，如肠息肉、梅克尔憩室、膈疝、钩虫病等可致慢性失血，用不经加热处理的鲜牛奶喂养的婴儿可因对牛奶过敏而致肠出血，每天失血约0.7ml。这些导致慢性出血的疾病均可是缺铁的病因。

【发病机制】 铁在人体内以含铁化合物，尤其是含铁蛋白质于各种细胞及组织中参与重要的生理过程。其主要功能有：合成血红蛋白，合成肌红蛋白，构成人体内必需的酶（如多种细胞色素酶、过氧化氢酶、单胺氧化酶、核糖核苷酸还原酶、琥珀酸脱氢酶等），运转（转铁蛋白、乳铁蛋白），储存（铁蛋白、含铁血红素）等。因此，缺铁时对机体多系统造成影响。

（一）缺铁对血液系统的影响 铁是合成血红蛋白的原料，缺铁时血红素形成不足，进而血红蛋白合成也减少，导致新生的红细胞内血红蛋白含量不足，细胞浆不足，细胞变小；而缺铁对细胞的分裂、增殖影响较小，故红细胞数量减少程度不如血红蛋白减少明显，从而形成小细胞低色素性贫血。

缺铁通常经过以下三个阶段才发生贫血：①铁减少期（iron depletion，ID）：此阶段体内储存铁已减少，但供红细胞合成血红蛋白的铁尚未减少；②红细胞生成缺铁期（iron deficient erythropoiesis，IDE）：此期储存铁进一步耗竭，红细胞生成所需的铁亦不足，但循环中血红蛋白的量尚未减少；③缺铁性贫血期（iron deficiency anemia，IDA）：此期出现小细胞低色素性贫血，还有一些非造血系统的症状。

（二）缺铁对其他系统的影响 缺铁可影响肌红蛋白的合成。人体内有多种酶（上述）均含有与蛋白质结合的铁，这些含铁酶与生物氧化、组织呼吸、神经介质分解与合成有关。当铁缺乏时，这些含铁酶的活性减低，造成细胞功能紊乱，尤其是单胺氧化酶的活性降低，造成重要的神经介质如5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾腺素及多巴胺发生明显变化，不能正常发挥功能，因而产生一些非造血系统的表现：如体力减弱、易疲劳、表情淡漠、注意力难于集中、注意力减退和智力减低等。缺铁还可引起组织器官的异常，如口腔黏膜异常角化、舌炎、胃酸分泌减少，脂肪吸收不良和反甲等。此外，缺铁还可引起细胞免疫功能降低，对感染的易感性增高。

【临床表现】 任何年龄均可发病，以6个月至2岁最多见。发病缓慢，其临床表现随病情轻重而有不同。

（一）一般表现 皮肤黏膜逐渐苍白，以唇、口腔黏膜及甲床较明显。易疲乏，不爱活动。年长儿可诉头晕、眼前发黑、耳鸣等。

（二）髓外造血表现 由于骨髓外造血反应，肝、脾可轻度肿大；年龄愈小、病程愈久、贫血愈重，肝脾肿大愈明显。

（三）非造血系统症状

1. 消化系统症状　食欲减退，少数有异食癖（如嗜食泥土、墙皮、煤渣等）；可有呕吐、腹泻；可出现口腔炎、舌炎或舌乳头萎缩；重者可出现萎缩性胃炎或吸收不良综合征。

2. 神经系统症状　表现为烦躁不安或萎靡不振，精神不集中、记忆力减退，智力多数低于同龄儿。由此影响到儿童之间的交往，以及模仿和学习成人的语言和思维活动的能力，以致影响心理的正常发育。

3. 心血管系统症状　明显贫血时心率增快，心脏扩大，重者可发生心力衰竭。

4. 其他　因细胞免疫功能降低，常合并感染。可因上皮组织异常而出现反甲。

【辅助检查】

（一）血象 血红蛋白降低比红细胞数减少明显，呈小细胞低色素性贫血。外周血涂片可见红细胞大小不等，以小细胞为多，中央淡染区扩大。平均红细胞容积（MCV）< 80fl，平均红细胞血红蛋白量（MCH）< 26pg,平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）< 0.31,红细胞宽度（RDW）升高。网红细胞数正常或轻度减少。白细胞、血小板一般无改变。

（二）骨髓象 呈增生活跃，以中、晚幼红细胞增生为主。各期红细胞均较小，细胞浆少，染色偏蓝（血红蛋白量少），显示胞浆成熟程度落后于胞核。粒细胞和巨核细胞系一般无明显异常。

（三）有关铁代谢的检查

1. 血清铁蛋白（serum ferritin，SF） SF值可较敏感地反映体内贮存铁情况，在缺铁的ID期即已降低，IDE和IDA期降低更明显，因而是诊断缺铁ID期的敏感指标。其放射免疫法测定的正常值：正常成人男性为92 ~ 124μg/L，女性为23 ~ 89μg/L；< 3月婴儿为194 ~ 238μg/L，3个月后为18 ~ 91μg/L；低于12μg/L，提示缺铁。由于感染、肿瘤、肝脏和心脏疾病时SF明显升高，故当缺铁合并这些疾病时其SF值可不降低。

2. 红细胞游离原卟啉（free erythrocyte protoporphyin，FEP） 缺铁时由于红细胞内缺铁，FEP不能完全与铁结合成血红素，血红素减少又反馈性地使FEP合成增多，未被利用的FEP在红细胞内堆积，导致FEP值增高，这是红细胞内缺铁的证据。当FEP > 0.9μmol/L（500μg/dl）即提示细胞内缺铁。如SF值降低、FEP升高而未出现贫血，这是缺铁IDE期的典型表现。FEP增高还见于铅中毒、慢性炎症和先天性原卟啉增多症。

3. 血清铁（SI）、总铁结合力（TIBC）和转铁蛋白饱和度（TS） 这三项检查是反映血浆中铁含量，通常在缺铁的IDA期才出现异常：即SI和TS降低，TIBC升高。SI正常值为12.8 ~ 31.3μmol/L（75 ~ 175μg/dl），< 9.0 ~ 10.7μmol/L（50 ~ 60μg/dl）有意义，但其生理变异大，并且在感染、恶性肿瘤、类风湿性关节炎等多种疾病时也可降低。TIBC > 62.7μmol/L（350μg/dl）有意义；其生理变异较小，在病毒性肝炎时可增高。TS < 15%有诊断意义。

4. 其他铁代谢参数 红细胞内碱性铁蛋白（EF）在缺铁ID期即开始减少且极少受炎症、肿瘤、肝病和心脏病等因素影响，因而初步认为是检测缺铁较敏感而可靠的指标，如 < 4.5ag/RBC（ag = 10^{-18}g）为缺铁。血清可溶性铁蛋白受体（sTfR）测定，如 > 8mg/L为IDE期的指标。

5. 骨髓可染铁 骨髓涂片用普鲁士蓝染色镜检，观察红细胞内的铁粒细胞数，如 < 15%，提示储存铁减少（细胞内铁减少），细胞外铁也减少。这是一项反映体内贮存铁的敏感而可靠的指标。

【诊断】 根据病史特别是喂养史、临床表现和血象特点，一般可作出初步诊断。进一步作有关铁代谢的生化检查有确诊意义。必要时可作骨髓检查。用铁剂治疗有效（见后）可证实诊断。

【鉴别诊断】 主要与各种小细胞低色素贫血的鉴别：地中海贫血、异常血红蛋白病、维生素B_6缺乏性贫血、铁粒幼红细胞性贫血、先天性无转铁蛋白血症等可表现为小细胞低色素性贫血，可根据各病临床特点和实验室检查特征加以鉴别（表15-3）。

【预防】 主要是做好卫生宣传工作，使全社会尤其是家长认识到缺铁对小儿的危害性及做好预防工作的重要性，使之成为儿童保健工作中的重要内容。主要预防措施包括：①提倡母乳喂养，因母乳中铁的吸收利用率较高；②做好喂养指导，无母乳或人工喂养的婴儿，均应及时添加含铁丰富且铁吸收率高的辅助食品，如精肉、血、内脏、鱼等，并注意膳食合理搭配，婴儿如以鲜牛乳喂养，必须加热处理以减少牛奶过敏所致肠道失血；③婴幼儿食品（谷类制品、牛奶制品等）应加入适量铁剂加以强化；④对早产儿，尤其是非常低体重的早产儿宜自1 ~ 2个月左右给予铁剂预防。

【治疗】 主要原则为去除病因和补充铁剂。

（一）一般治疗 加强护理，保证充足睡眠；避免感染，如伴有感染者积极控制感染；重度贫血者注意保护心脏功能。根据患儿消化能力，适当增加含铁质丰富的食物。注意饮食的合理搭配，以增加铁的吸收。

表15-3 小细胞低色素性贫血鉴别诊断

疾病	主要临床特征	网织红细胞	骨髓	SI	TIBC	TS	SF	FEP	EF
缺铁性贫血	有缺铁原因（尤其不当喂养史）	N/↓	内铁↓ 外铁↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓
地中海贫血	有家族史，特殊面容，肝脾明显肿大，血涂片靶形红细胞，HbF、HbA_2、或HbH、Hb Barts升高	↑	铁粒幼细胞↑	↓	↑	↑	↓	↑	
慢性炎症性贫血	有慢性炎症史及相应临床表现，有时可仅为小细胞性	N/↓	铁粒幼细胞↓ 外铁↑	↓	↓	↓	↑	↑	N/↓
铁粒幼红细胞性贫血	顽固贫血铁剂治疗无效，个别病例母系B_6治疗有效	N/↓	外铁↑ 可见环状铁粒幼细胞	↑	N/↓		↑	↑	
肺含铁血黄素沉着症	发作性苍白，无力，咳嗽，痰中带血，X线胸片肺野中可见网点状阴影，痰和胃液中可找到含铁血黄素细胞	↑		↓	↑	↓			
铅中毒	红细胞中可见嗜碱性点彩，血清中铅含量增高，长骨端X线改变	↑	可见铁幼粒细胞	不定			↑	↑	
转铁蛋白缺乏症	自幼贫血，1岁左右贫血严重，肝脾轻度肿大，铁剂治疗无效	↓	内铁↓ 外铁↓	↓	↓	↓	↓		
铜缺乏性贫血	脂溢性皮炎，皮肤毛发色素少，浅表静脉扩张，自发性肋骨及干骺端骨折，精神发育障碍	（白细胞减少，血铜蓝蛋白↓）							

注：N：正常，↑：升高，↓：下降

（二）去除病因 对饮食不当者应纠正不合理的饮食习惯和食物组成，有偏食习惯者应予纠正。如有慢性失血性疾病，如钩虫病、肠道畸形等，应予及时治疗。

（三）铁剂治疗

1. 口服铁剂 铁剂是治疗缺铁性贫血的特效药，若无特殊原因，应采用口服法给药；二价铁盐容易吸收，故临床均选用二价铁盐制剂。目前口服铁剂品种较多（表15-4），但仍以硫酸亚铁最为常用，婴幼儿则可用2.5%硫酸亚铁合剂；其他制剂如富马酸铁、葡萄糖酸亚铁、琥珀酸亚铁等也可采用，但价格较贵且优点不明显。口服铁剂的剂量为元素铁每日4～6mg/kg，分3次口服，一次量不应超过元素铁1.5～2mg/kg。按此量可达到最高吸收率，超过此量吸收率反而降低，而且对胃肠道刺激作用增加。口服铁剂以饭前空腹时口服吸收较好，但容易引起胃肠道刺激症状，如恶心、呕吐、胃部不适或腹泻等；饭后服可减少上述胃肠道刺激症状，但食物中磷化物易与铁结合成不溶解磷酸盐，降低铁的吸收；因此，以两餐之间口服为宜，既可减少对胃黏膜的刺激，又利于吸收。为减少胃肠副反应，可从小剂量开始，如无不良反应，可在1～2日内加至足量。同时服用维生素C，可使三价铁还原成二价铁，使其易于溶解，增加吸收。牛奶、茶、咖啡及抗酸药等与铁剂同服均可影响铁的吸收，故以上食物或药物不宜与铁剂同时口服。

近年国内、外采用每周口服1～2次方法代替每天3次防治缺铁性贫血，疗效肯定且小儿对口服铁剂顺应性增加。

表15-4 各种口服铁制剂元素铁含量及剂量表

药品名称	剂型规格	含量元素	剂量
硫酸亚铁	片剂0.3g	20%	每日20～30mg/kg
furrous sulfate	2.5%合剂*	5mg/ml	每日0.8～1.2ml/kg
富马酸铁	片剂0.05g，0.2g	33%	每日15～20mg/kg
furrous Fumarate	干糖浆	3.3%	每日90～180mg/kg
葡萄糖酸亚铁	片剂0.3g	12%	每日40～50mg/kg
ferrous Gluconate	糖浆0.3g/10mL		每日1ml/kg
琥珀酸亚铁	胶囊或片剂0.1g	35%	每日9～18mg/kg
ferrous Sccinate			
多糖铁化合物（力蜚能）	胶囊150mg	46%	每日8～12mg/kg

* 2.5%硫酸亚铁合剂成分为：硫酸亚铁2.5g，稀盐酸2.9ml（或次磷酸0.4g），葡萄糖12.5g（或25g），氯仿水加至100mL。此合剂放置过久可能氧化成三价铁，不宜久留

2. 注射铁剂　注射铁剂较容易发生不良反应，甚至可发生过敏性反应致死，故应慎用。其适应证是：①诊断肯定但口服铁合剂后无治疗反应者；②口服后胃肠反应严重，虽改变制剂种类、剂量及给药时间仍无改善者；③由于胃肠疾病胃肠手术后不能应用口服铁剂或口服铁剂不良者。

铁剂治疗后反应：口服铁剂12～24小时后，细胞内含铁酶开始恢复，临床症状好转，烦躁精神症状减轻，食欲增加；36～48小时开始出现红系统增生现象；网织红细胞于服药后48～72小时开始上升，5～7日达高峰，以后逐渐下降，2～3周后下降至正常；治疗1～2周后血红蛋白逐渐上升，1～3周每天上升1～3g/L，以后减慢，通常于治疗3～4周达到正常；如3周内血红蛋白上升不足20g/L，注意寻找原因，如剂量不足、制剂不良、影响铁吸收因素存在或有继续失血。如治疗反应满意，血红蛋白恢复正常后再继续服用铁剂6～8周，以增加铁储存。

铁剂的副作用：部分患儿口服铁剂有恶心、呕吐、腹泻或便秘、黑便、食欲减退、胃部不适等反应。肌肉注射铁剂时局部疼痛、荨麻疹，还可有发热、关节痛、头痛或局部淋巴结肿大，个别发生过敏性休克。静脉注射可发生局部静脉痉挛、静脉炎，如外溢可引起剧痛和炎症；全身反应轻者面部潮红、头痛、头晕，重者肌肉酸痛、发热、寒战、恶心、呕吐，严重者可气促、前胸压迫感、心动过速、出大汗，个别亦可发生过敏性休克。

（四）输红细胞　不应输血。输注红细胞的适应证是：①贫血严重，尤其是发生心力衰竭者；②合并感染者；③急需外科手术者。贫血愈严重，每次输红细胞的量愈应少些。Hb在30g/L以下者，应采用等量换血方法；Hb在30～60g/L者，每次可输注浓缩红细胞5～10ml /kg；贫血为轻～中度者，不必输血或红细胞。

二、营养性巨幼细胞贫血

营养性巨幼细胞贫血（nutritional megaloblastic anemia）是由于缺乏维生素B_{12}或（和）叶酸（folic acid）缺乏所致的一种大细胞性贫血。主要临床特点是贫血、神经精神症状、红细胞的胞体变大、骨髓中出巨幼红细胞、用维生素B_{12}或（和）叶酸治疗有效。

【病因】

（一）维生素B_{12}缺乏的原因

1. 储存和摄入量不足　胎儿可通过胎盘获得维生素B_{12}，储存于肝内供出生后利用，如孕妇缺乏维生素B_{12}，可致婴儿维生素B_{12}储存不足。单纯母乳喂养而未及时添加辅食的婴儿，尤其是乳母长期素食或患有维生素吸收障碍疾病者，可致维生素B_{12}摄入不足。食物中以动物性食物含维生素B_{12}丰富而植物性食物一般不含维生素B_{12}，偏食或仅进食植物性食物也可出现维生素B_{12}储存不足。

2. 吸收和运输障碍　食物中维生素B_{12}的吸收是先与胃底部壁细胞分泌的糖蛋白结合成B_{12}-糖

蛋白的复合物后由末端回肠黏膜吸收，进入血循环后需与转钴蛋白（transcobalamin）结合，再运送到肝脏贮存，此过程任何一个环节异常均可致维生素B_{12}缺乏。

3. 需要量增加　婴儿生长发育较快，对维生素B_{12}的需要量也增加，严重感染者维生素B_{12}的消耗量增加，如维生素B_{12}摄入量不足即可致缺乏而发病。

（二）叶酸缺乏的原因

1. 摄入量不足　羊乳含叶酸量很低，牛乳中的叶酸如经加热也遭破坏，故单纯用这类乳品喂养而未及进添加辅食的婴儿可致叶酸缺乏。

2. 药物作用　长期应用广谱抗生素可使正常结肠内细菌所含的叶酸被清除而减少叶酸的供应。抗叶酸代谢药物（如甲氨蝶呤、巯嘌呤等）抑制叶酸代谢而致病。长期服用抗癫痫药（如苯妥英钠、苯巴比妥、扑痫酮等）也可导致叶酸缺乏。

3. 吸收不良　慢性腹泻、小肠疾病、小肠切除等可致叶酸吸收障碍。

4. 代谢障碍　遗传性叶酸代谢障碍、某些参与叶酸代谢的酶缺陷可致叶酸缺乏。

【发病机制】　体内叶酸经叶酸还原酶的还原作用和维生素B_{12}的催化作用后变成四氢叶酸，后者是DNA合成过程中必需的辅酶。因此，维生素B_{12}或叶酸缺乏都可致四氢叶酸减少，进而引起DNA合成减少。

幼稚红细胞内的DNA合成减少使其分裂和增殖时间延长，导致细胞核的发育落后于胞浆（血红蛋白的合成不受影响）的发育，使红细胞的胞体变大，形成巨幼红细胞。由于红细胞生成速度慢，加之异型的红细胞在骨髓内易被破坏，进入血循环的成熟红细胞寿命也较短，这些原因造成贫血。DNA的不足也可致粒细胞核成熟障碍，胞体增大，故出现巨大幼稚粒细胞和中性粒细胞分叶过多现象。DNA不足亦可使巨核细胞的核发育障碍而致核分叶过多。DNA不足也可影响肠黏膜细胞而出现消化道症状。

脂肪代谢过程中，维生素B_{12}能促使甲基丙二酸转变成琥珀酸而参与三羧酸循环，此作用与神经髓鞘中脂蛋白形成有关，因而能使保持有髓鞘的神经纤维的功能完整性；当其缺乏时，可导致中枢和外周神经髓鞘受损，因而出现神经精神症状。维生素B_{12}缺乏还可使中性粒细胞和巨噬细胞吞噬细菌后的杀灭细菌的作用减弱，使组织、血浆及尿液中甲基丙二酸堆积，后者是结核菌细胞壁成分的原料，过多时有利于结核杆菌生长，故维生素B_{12}缺乏者对结核杆菌易感性增高。

叶酸缺乏主要引起情感改变，偶见深感觉障碍，其机制尚未明了。

【临床表现】　以6个月～2岁多见，起病缓慢。

（一）一般表现　多呈虚胖或颜面轻度水肿，毛发纤细稀疏、黄色，严重者皮肤有出现血点或瘀斑。

（二）贫血表现　皮肤常呈现蜡黄色，睑结膜、口唇、指甲等处苍白，偶有轻度黄疸；疲乏无力，常伴有肝、脾肿大。

（三）精神神经症状　可出现烦躁不安、易怒等症状。维生素B_{12}缺乏者表现为表情呆滞、目光发直、对周围反应迟钝，嗜睡、不认亲人，少哭不笑，智力、动作发育落后甚至退步。重症病例可出现不规则性震颤，手足无意识运动，甚至抽搐、感觉异常、共济失调、踝阵挛和Barbinski征阳性等。叶酸缺乏不发生神经系统症状，但可导致神经精神异常。

（四）消化系统症状　常出现较早，如厌食、恶心、呕吐、腹泻和舌炎等。

【辅助检查】

（一）血象　呈大细胞性贫血，MCV > 94fl，MCH > 32pg。血涂片可见红细胞大小不等，以大细胞为多，易见嗜多色性和嗜碱点彩红细胞，可见巨幼变的有核红细胞，中性粒细胞呈分叶过多现象。网织红细胞、白细胞、血小板计数常减少。

（二）骨髓象　增生明显活跃，以红细胞系增生为主，粒、红系统均出现巨幼变，表现为胞体变大、核染色质粗而松、副染色质明显。中性粒的胞浆空泡形成，核分叶过多。巨核细胞的核有

过度分叶现象。

（三）血清维生素B_{12}和叶酸测定 血清维生素B_{12}正常值为200～800ng/L，＜100ng/L为缺乏。血清叶酸水平正常值为5～6μg/L，＜3μg/L为缺乏。

（四）其他 血清乳酸脱氧酶（LDH）水平明显升高。维生素B_{12}缺乏者血清胆红素水平中等度升高，尿甲基丙二酸含量增高。

【诊断】 根据临床表现、血象和骨髓象可诊断为巨幼红细胞贫血。在此基础上，如精神症状明显，则考虑为维生素B_{12}缺乏所致。有条件时测定血清维生素B_{12}或叶酸水平可进一步协助确诊。

【治疗】

（一）一般治疗 注意营养，及时添加辅食；加强护理，防止感染；震颤明显不能进食者可用鼻饲数天。

（二）去除病因 对引起维生素B_{12}和叶酸缺乏的原因应予去除。

（三）维生素B_{12}和叶酸治疗 有精神神经症状者，应以维生素B_{12}治疗为主，如单用叶酸反有加重症状的可能。维生素B_{12}每次肌注100μg，每周2～3次，连用数周，直至临床症状好转，血象恢复正常为止；或500～1000 μg一次肌注；当有神经系统受累表现时，可予每日1mg，连续肌注2周以上；由于维生素B_{12}吸收缺陷所致的患者，每月肌注1mg，长期应用。用维生素B_{12}治疗后6～72小时骨髓内巨幼红细胞可转为正常幼红细胞；精神症状2～4天后好转；网织红细胞2～4天开始增加，6～7天达高峰，二周后降至正常；精神神经症状恢复较慢。

叶酸口服剂量为5mg，每日3次，连续数周至临床症状好转、血象恢复正常为止。同时口服维生素C有助叶酸的吸收。服叶酸后1～2天食欲好转，骨髓中巨幼红细胞转为正常；2～4天网织红细胞增加，4～7天达高峰；2～6周红细胞和血红蛋白恢复正常。因使用抗叶酸代谢药物而致病者，可用甲酰四氢叶酸钙（calc leucovorin）治疗。先天性叶酸吸收障碍者，口服叶酸剂量应增至每日15～50mg才有效。

治疗初期，由于大量新生红细胞，使细胞外钾转移至细胞内，可引起低血钾，甚至发生低血钾性婴儿猝死，应预防性补钾。

（四）红细胞输注 重度贫血者可予红细胞输注。

【预防】 改善哺乳母亲的营养，婴儿应及时添加辅食，注意饮食均衡，及时治疗肠道疾病，注意合理应用抗叶酸代谢药物。

第四节 溶血性贫血

一、遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症（hereditary spherocytosis，HS）是一种红细胞膜先天性缺陷的遗传性溶血性贫血，以不同程度贫血、反复出现的黄疸、持续性脾肿大、球形红细胞增多及红细胞渗透脆性增加为特征。

【病因和发病机制】 本病是由于调控红细胞膜蛋白的基因突变造成红细胞膜缺陷所致，大多数为常染色体显性遗传，少数为常染色体隐性遗传。正常红细胞膜由双层脂质和膜蛋白组成。基因突变造成多种膜蛋白（主要是膜骨架蛋白）单独或联合缺陷，主要有：①锚蛋白（ankrin）缺乏；②带3蛋白（band 3）缺乏；③血影蛋白（spectrin）缺乏；④4.2蛋白（band4.2）缺乏。这些缺陷造成红细胞的病理生理改变：①红细胞膜双层脂质不稳定以出芽形式形成囊状而丢失，使红细胞表面积减少，表面积与体积比值下降，红细胞变成球形；②红细胞膜阳离子通透增加，钠和水进入胞内而钾透出胞外，为了维持红细胞内外钠离子平衡，钠泵作用加强致ATP缺乏，钙-ATP酶受抑，致细胞内钙离子浓度升高并沉积在红细胞膜上；③红细胞膜蛋白磷酸化功能下降，过氧化酶增加，与膜结合的血红蛋白增加，导致红细胞变形性下降。以上改变使红细胞膜的变形性能和柔韧性能减

弱，少量水分进入胞内即易胀破而溶血，红细胞通过脾时易被破坏而溶解，发生血管外溶血。

【临床表现】 贫血、黄疸、脾肿大是本病三大特征，而且在慢性溶血性贫血的过程中易出现急性溶血发作。发病年龄越小，症状越重。新生儿期起病者出现急性溶血性贫血和高胆红素血症；婴儿和儿童患者贫血的程度差异较大，大多为轻至中度贫血。黄疸可见于大部分患者，多为轻度，呈间歇性。几乎所有患者有脾肿大，且随年龄增长而逐渐显著，溶血危象时肿大明显。肝脏多为轻度肿大。未行脾切除患者可并发色素性胆石症，10岁以下发生率为5%，发现胆结石最小年龄为4～5岁。长期贫血可因骨髓代偿造血而致骨骼改变，但程度一般较地中海贫血轻。偶见踝部溃疡。

在慢性病程中，常因感染、劳累或情绪紧张等因素诱发"溶血危象"：贫血和黄疸突然加重，伴有发热、寒战、呕吐，脾肿大显著并有疼痛。病程中还可出现"再生障碍危象"，表现为以红系造血受抑为主的骨髓造血功能暂时性抑制，出现严重贫血，可有不同程度的白细胞和血小板减少。此危象与微小病毒（parvovirus）感染有关，呈自限性过程，持续数天或1～2周缓解。

【辅助检查】

（一）血常规 贫血多为轻至中度，发生危象时可呈重度；网织红细胞升高；MCV和MCH多正常，MCHC可增加；白细胞及血小板多正常。外周血涂片可见胞体小、染色深、中心浅染区消失的球形红细胞增多，是本病的特征，约占红细胞数的0.2～0.4，大多在0.10以上。仅少数病人球形红细胞数量少或红细胞形态改变不明显。

（二）红细胞渗透脆性试验 大多数病例红细胞渗透脆性增加，0.5%～0.75%盐水开始溶血，0.40%完全溶血。24小时孵育脆性试验则100%病例阳性。

（三）其他 溶血的证据如血清间接胆红素和游离血红蛋白增高，结合珠蛋白降低，尿中尿胆原增加。红细胞自身溶血试验阳性，加入葡萄糖或ATP可以纠正。骨髓象示红细胞系统明显增生，但有核红细胞形态无异常。酸化甘油试验阳性。采用十二磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳或放射免疫法测定膜蛋白含量有助于判断膜蛋白的缺陷。分子生物学方法可确定基因突变位点。

【诊断和鉴别诊断】 根据贫血、黄疸、脾大等临床表现，球形红细胞增多，红细胞渗透脆性增加即可作出诊断；阳性家族史更有助于确诊。对于球形红细胞数量不多者，可作孵育后红细胞渗透脆性试验和自身溶血试验，如为阳性有诊断意义。须注意铁缺乏时红细胞渗透脆性可降低，当本病合并缺铁时，红细胞渗透脆性可能正常。自身免疫性溶血患者既有溶血的表现，球形红细胞亦明显增多，易与本病混淆，Coombs试验阳性，肾上腺皮质激素治疗有效等可资鉴别。轻型HS溶血发作时可误为黄疸型肝炎，应注意鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗 注意防治感染，避免劳累和情绪紧张。适当补充叶酸。

（二）防治高胆红素血症 见于新生儿发病者（参阅新生儿黄疸节）。

（三）输注红细胞 贫血轻者无需输红细胞，重度贫血或发生溶血危象时应输红细胞。发生再生障碍危象时可输红细胞，必要时输血小板。

（四）脾切除或大部分脾栓塞 脾切除对常染色体显性遗传病例有显著疗效，术后黄疸消失、贫血纠正，不再发生溶血危象和再生障碍危象，红细胞寿命延长，但不能根除先天缺陷。手术应于5岁以后进行，因过早切脾可降低机体免疫功能，易发生严重感染。若反复再生障碍危象或重度溶血性贫血致生长发育迟缓，则手术年龄可提早。切脾时注意有无副脾，如有应同时切除。为防止术后感染，应在术前1～2周注射多价肺炎球菌疫苗，术后应用长效青霉素预防治疗1年。脾切除术后血小板数于短期内升高，如PLT > 800×10^9/L，应予抗血小板凝集药物如潘生丁等。有报告开展大部分脾栓塞或腹腔镜脾切除术治疗HS，可以减轻免疫功能的下降，近期疗效良好，远期疗效有待进一步观察。

二、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏症是一种遗传性溶血性疾病。本病分布遍及世界各地，估计全世界有2亿以上的人患有G-6-PD缺陷，但各地区、各民族间的发病率差异很大。高发地区为地中海沿岸国家、东印度、菲律宾、巴西和古巴等。在我国，此病主要见于长江流域及其以南各省，以四川、广东、广西、云南、福建、海南等省（自治区）的发病率较高，北方地区较为少见。

【遗传学】 本病是由于G-6-PD基因突变所致。G-6-PD基因定位于Xq28，全长约20kb，含13个外显子，编码515个氨基酸。G-6-PD缺乏呈X链锁不完全显性遗传。男性只有一个X染色体，故其G-6-PD基因缺陷称为半合子（hemizygote）；女性二个X染色体上G-6-PD基因均缺陷，为纯合子；男性半合子和女性纯合子均发病，酶活性呈显著缺乏；如女性只有一个X染色体上G-6-PD基因缺陷者，称为杂合子（heterozygote）；女性杂合子发病与否，取决于其缺乏G-6-PD的细胞数量在细胞群中所占的比例，在临床上有不同的表现度，故称为不完全显性。

自1986年克隆了G-6-PD基因后，尤其是1991年发表了此基因的全序列（20114个碱基）之后，开始在DNA水平来检测G-6-PD基因的突变类型。迄今，G-6-PD基因的突变已达122种以上；据国内、外文献报告，中国人（含海外华裔）的G-6-PD基因突变型已达17种，其中最常见的是nt1376G→T、nt1388G→A，两者占所有突变的50%以上。而且到目前为止，此两种突变型以及nt95A→G突变仅在中国人中发现，存在于中国多个民族中。研究还显示，同一地区的不同民族其基因突变型相似，而分布在不同地区的同一民族其基因突变型则差异很大。

按照世界卫生组织标准化的生化方法研究，迄今已发现400多种G-6-PD变异，其中有20多种能发生溶血，其余的则酶活力正常，且无临床症状。正常白种人和黄种人的G-6-PD为B型，正常黑种人约30%为A^+型，两型的区别是B型第142位天冬酰胺在A^+型被天冬氨酸所替代。我国人中已发现的变异型达40种以上，如香港型、广州型、台湾客家型等。各种变异型的活性不同，故根据其酶活性和临床表现可将G-6-PD分为5大类：①酶活性严重缺乏伴有代偿性慢性溶血，这一类属非球形细胞溶血性贫血，其酶活性几乎为0，无诱因亦可发生慢性溶血，我国人中的香港型属于此类；②酶活性严重缺乏（<正常的10%），摄食蚕豆或服用伯氨喹啉类药物可诱发溶血，我国人的台湾型属于此类；③酶活性轻度至中度缺乏（正常的10%～60%）伯氨喹啉药物可致溶血，我国人的广州型属于此类；④酶活性轻度降低或正常（正常的60%～100%），一般不发生溶血，正常人的A和B型属于此类；⑤酶活力增高，此类极为罕见，且无临床症状。

基因突变型和生化变异型之间尚无明确的关系，不同生化变异型可以有相同的基因突变型，而同一种生化变异型又可以有不同的基因突变型。因此，两者间的关系有待进一步研究。

【发病机制】 本病发生溶血的机制尚未完全明了，目前认为服用氧化性药物（如伯氨喹啉）诱发溶血的机制为：G-6-PD是红细胞葡萄糖磷酸戊糖旁路代谢中所必需的脱氢酶，它使6-磷酸葡萄糖释出H^+，从而使辅酶Ⅱ（NADP）还原成还原型辅酶Ⅱ（NADPH）。NADPH是红细胞内抗氧化的重要物质，它能使红细胞内的氧化型谷胱甘肽（GSSG）还原成还原型谷胱甘肽（GSH）和维持过氧化氢酶（catalase，Cat）的活性。GSH的主要作用是：①保护红细胞内含硫氢基（-SH）的血红蛋白、酶蛋白和膜蛋白的完整性，避免过氧化氢（H_2O_2）对含-SH基物质的氧化；②与谷胱甘肽过氧化酶（GSHpx）共同使H_2O_2还原成水（H_2O）。Cat是H_2O_2还原成水的还原酶。G-6-PD缺乏时，NADPH生成不足，GSH和Cat减少，因此，当机体受到氧化物侵害时氧化作用产生的H_2O_2不能被及时还原成水，过多的H_2O_2作用于血红蛋白的-SH基，使血红蛋白氧化成高铁血红蛋白和血红蛋白二硫化合物（Hb-SSG），导致血红蛋白变性沉淀，形成不溶的变性珠蛋白小体（Heinz body）沉积于红细胞膜上，改变了红细胞膜的电荷、形态及变形性；过多的H_2O_2亦作用于含-SH基的膜蛋白和酶蛋白，膜脂质成分也发生变化。上述作用最终造成红细胞膜的氧化损伤和溶血。这种溶血过

程是自限性的，因为新生红细胞的G-6-PD活性较高，对氧化剂药物有较强的“抵抗性”，当衰老红细胞酶活性过低而被破坏后，新生红细胞即代偿性增加，故不再发生溶血。蚕豆诱发溶血的机制未明，蚕豆浸液中含有多巴、多巴胺、蚕豆嘧啶类、异脲咪等类似氧化剂物质，可能与蚕豆病的发病有关，但很多G-6-PD缺乏者在进食蚕豆后并不一定发病，故认为还有其他因素参与，尚有待进一步研究。

【临床表现】 根据诱发溶血的不同原因，可分为以下5种临床类型。

（一）伯氨喹啉型药物性溶血性贫血 是由于服用某些具有氧化特性的药物而引起的急性溶血。此类药物包括：抗疟药（伯氨喹啉、扑疟母星、氯喹等），镇痛退热药（阿司匹林、非那西汀），磺胺类药，抗菌药（硝基呋喃类、氯霉素、对氨水杨酸），砜类药（氨苯砜、普洛明等），杀虫药（β萘酚、锑波芬、硝基哒唑），大剂量维生素K，丙磺舒，二巯基丙醇（BAL），中药川莲、腊梅花等。常于服药后1～3天出现急性血管内溶血。有头晕、厌食、恶心、呕吐、疲乏等症状，继而出现黄疸、血红蛋白尿，溶血严重者可出现少尿、无尿、酸中毒和急性肾功能衰竭。溶血过程呈自限性是本病的重要特点，轻症的溶血持续1～2天或1周左右临床症状逐渐改善而自愈。

（二）蚕豆病 常见于＜10岁小儿，男孩多见，常在蚕豆成熟季节流行，进食蚕豆或蚕豆制品（如粉丝）均可致病，母亲食蚕豆后哺乳可使婴儿发病。通常于进食蚕豆或其制品后24～48小时内发病，表现为急性血管内溶血，其临床表现与伯氨喹啉型药物性溶血相似。

（三）新生儿黄疸 在G-6-PD缺乏症高发地区由G-6-PD缺乏引起的新生儿黄疸并不少见。感染、病理分娩、缺氧、给新生儿哺乳的母亲服用氧化剂药物、或新生儿穿戴有樟脑丸（臭丸）气味的衣服等均可诱发溶血，但也有不少病例无诱因可查。主要症状为苍白、黄疸，大多于出生2～4天后达高峰，半数患儿可有肝脾肿大。贫血大多数为轻度或中度。血清胆红素含量增高，重者可致胆红素脑病。

（四）感染诱发的溶血 细菌、病毒、支原体感染如沙门氏菌感染、细菌性肺炎、病毒性肝炎和传染性单核细胞增多症、肺炎支原体等均可诱发G-6-PD缺乏者发生溶血，一般于感染后几天之内突然发生溶血，溶血程度大多较轻，黄疸多不显著。

（五）先天性非球形细胞性溶血性贫血（CNSHA） G-6-PD缺乏所致者称为Ⅰ型CNSHA，患者常于婴儿期发病（半数病例在新生儿期以高胆红素血症起病），无诱因情况下出现慢性溶血性贫血，表现为贫血、黄疸、脾肿大；可因感染或服药而诱发急性溶血。

【辅助检查】

（一）红细胞G-6-PD缺乏的筛选试验 常用3种方法：

1. 高铁血红蛋白还原试验 正常还原率＞0.75（脐血＞0.78）；中间型为0.74～0.31（脐血0.77～0.41）；显著缺乏者＜0.30（脐血＜0.40）。此试验可出现假阳性或假阴性，故应配合其他有关实验室检查。

2. 荧光斑点试验 NADPH在波长340nm紫外线激发下可见荧光；缺乏G-6-PD的红细胞因NADPH减少，故荧光减弱或不发生荧光。正常10分钟内出现荧光；中间型者10分钟～30分钟出现荧光；严重缺乏者30分钟仍不出现荧光。本试验敏感性和特异性均较高。

3. 硝基四氮唑蓝（NBT）纸片法 正常滤纸片呈紫蓝色，中间型呈淡蓝色，显著缺乏者呈红色。

（二）红细胞G-6-PD活性测定 这是特异性的直接诊断方法，正常值随测定方法而不同：①世界卫生组织（WHO）推荐的Zinkham法为（12.1±2.09）IU/gHb；②国际血液学标准化委员会（SICSH）推荐的Clock与Mclean法为（8.34±1.59）IU/gHb；③NBT定量法为13.1～30.0BNT单位。近年开展G-6-PD /6-PGD比值测定，可进一步提高杂合子检出率：正常值1.0～1.67（脐血1.1～2.3）。

（三）变性珠蛋白小体生成试验 在溶血时阳性细胞＞0.05；溶血停止时呈阴性。不稳定血红蛋白病患者此试验亦可为阳性。

【诊断】 阳性家族史或过去病史均有助于临床诊断。病史中有急性溶血特征，并有食蚕豆或

服药物史，或新生儿黄疸，或自幼即出现原因未明的慢性溶血者，均应考虑本病。结合实验室检查即可确诊。

【治疗】 对急性溶血者，应去除诱因。在溶血期应供给足够水分，注意纠正电解质失衡，口服碳酸氢钠，使尿液保持碱性，以防止血红蛋白在肾小球管内沉积。贫血较轻者不需要输红细胞，去除诱因后溶血大多于1周内自行停止；贫血较重时，可输给G-6-PD正常的红细胞1～2次。应密切注意肾功能，如出现肾功能衰竭，应及时采取有效措施。

新生儿黄疸可用蓝光治疗，个别严重者应考虑换血疗法，以防止胆红素脑病的发生。

【预防】 在G-6-PD缺陷高发地区，应进行群体G-6-PD缺乏症的普查；已知为G-6-PD缺乏者，应避免进食蚕豆及其制品，忌服有氧化作用的药物，并加强对各种感染的预防。

三、地中海贫血

地中海贫血亦称珠蛋白生成障碍性贫血、海洋性贫血（thalassemia），是一组遗传性溶血性贫血。其共同特点是由于珠蛋白基因的缺陷使血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变。本组疾病的临床症状轻重不一，大多表现为慢性进行性溶血性贫血。

本病在国外以地中海沿岸国家和东南亚各国多见，我国长江以南各省均有报道，以广东、广西、海南、四川等省发病率较高，在北方较为少见。

组成珠蛋白的肽链有4种，即α、β、γ、δ链，每种肽链各由相应的基因编码。根据珠蛋白基因缺失或点突变的不同而致肽链合成障碍的不同，通常将地中海贫血分为α、β、δβ、γ等几种类型，其中以α和β地中海贫血较为常见。现分述如下。

β-地中海贫血

β-地中海贫血（简称β地贫）是由于调控β珠蛋白的基因缺陷，导致β珠蛋白合成障碍的溶血性贫血。

【遗传学】 人类β珠蛋白基因簇位于11p15.5，包括ε、$^{G}γ$、$^{A}γ$、δ和β基因及2个假基因。每个β基因有2个内含子（IVS）和3个外显子（EVS）。β地贫的基因类型主要是点突变，少数为基因缺失所致。基因缺失和有些点突变可致β链的生成完全受抑制，这称为$β^0$地贫；有些点突变使β链的生成部分受抑制，则称为$β^+$地贫。β地贫基因变化非常复杂，迄今已发现的突变点达200多种，国内自1979年发现第1个点突变以来，迄今已发现28种突变。其中常见的突变有6种：①β41-42（-TCTT），约占45%；②IVS-II-654（C→T），约占24%；③β17（A→T），约占14%；④β-28（A→T），约占9%；⑤β71-72（+A），约占2%；⑥β26（G→A），即HbE^{26}，约占2%。

近年发现有些β地贫的相关分子缺陷可能位于β珠蛋白基因的启动区或位点控制区（locus contral region，LCR），称为非典型β-地中海贫血基因。这种基因如与$β^+$或$β^0$地贫基因组成双重杂合子，β珠蛋白基因表达受到明显影响。

根据$β^0$或$β^+$地贫基因的组合，可产生以下3型β-地中海贫血：①重型：为$β^0$基因的纯合子（$β^0/β^0$）、部分$β^+$基因的纯合子（$β^+/β^+$）及部分$β^0$和$β^+$基因的双重杂合子（$β^0/β^+$）；②中间型：少数$β^0/β^0$，部分$β^+/β^+$、$β^0/β^+$，以及非典型β地贫杂合子、重型β地贫合并α或δβ地贫及某些变异型β地贫的纯合子等；③轻型，是$β^+$、$β^0$、δβ地贫的杂合子。

【病理生理】 重型β地贫患者β链生成完全或几乎完全受到抑制，以致含有β链的HbA合成减少或消失，而多余的α链则与γ链结合而成为HbF（$α_2γ_2$），使HbF明显增加。由于HbF氧亲和力高，致患者组织缺氧。过剩的α链沉积于幼红细胞和红细胞中而形成α链包涵体，附着于红细胞膜而使其变僵硬，在骨髓内被破坏而导致"无效造血"；部分含有包涵体的红细胞虽能成熟并被释放至外周血，但当它们通过微循环时易被破坏；红细胞内的包涵体还影响红细胞膜的通透性，从而导致红细胞寿命缩短。以上原因使患儿在临床上呈现慢性溶血性贫血。贫血和缺氧刺激红细胞生成素分泌

增加，促使骨髓造血增生，因而引起骨骼的改变，临床上出现特殊面容。无效造血使肠道对铁的吸收增加，加上治疗过程中反复输血，使大量的铁在组织贮存，导致含铁血黄素沉着症。中间型β地贫的基因缺陷使珠蛋白合成受到部分抑制，尚有部分β珠蛋白生成，其病理生理改变与重型基本相似但较轻，发病年龄迟于重型，贫血程度及其他临床表现较重型者轻。轻型β地贫基因是杂合子状态，其β珠蛋白合成仅轻度减少，故其病理无改变或极轻微改变。

【临床表现】

（一）重型　又称Cooley贫血。患儿出生时无症状，婴儿期（多在6个月内）开始出现症状，呈慢性进行性贫血，面色苍白，肝脾肿大，发育不良，常有轻度黄疸，上述症状随年龄增长而日益明显。由于骨髓代偿性增生导致骨骼变大、髓腔增宽，先发生于掌骨，以后为长骨和肋骨，1岁后颅骨改变明显，表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷，两眼距离增宽，形成地中海贫血特殊面容。患儿常并发支气管炎或肺炎。当并发含铁血黄素沉着症时，因过多的铁沉着于心肌和其他脏器如肝、胰腺、脑垂体等而引起该脏器损害的相应症状，其中最严重的是心力衰竭，它是贫血和铁沉着造成心肌损害的结果，是导致患儿死亡的重要原因之一。本病如不治疗，多于5岁前死亡。

（二）轻型　患者无症状或轻度贫血，脾不大或轻度肿大。病程经过良好，能存活至老年。本型易被忽略，多在重型患者家系调查时被发现。HbA_2升高是本型的特点。

（三）中间型　是婴幼儿期开始出现贫血，其贫血常达中度的一组疾病，脾脏轻或中度肿大，黄疸可有可无，骨骼改变较轻，生长发育障碍亦较轻。

【辅助检查】

（一）血象　除轻型无贫血或轻度贫血外，中、重型患者呈现中度以上贫血；贫血为小细胞低色素性，MCV < 80fl，MCH < 28pg，MCHC < 32%。网织红细胞正常或增高。外周血细胞涂片染色示红细胞大小不等，中央浅染色区扩大，出现异型、靶形、碎片红细胞和有核红细胞、点彩红细胞、嗜多染性红细胞、豪-周小体等。

（二）骨髓象　增生明显活跃，红系增生为主，以中、晚幼红细胞占多数。

（三）血液生化　间接胆红素正常或升高，游离血红蛋白升高，结合珠蛋白降低或消失。

（四）X线检查　对1岁后患儿行颅骨X线照片可见颅骨内外板变薄，板障增宽，在骨皮质间出现垂直短发样骨刺。

（五）红细胞渗透脆性　中、重型患者明显减低，轻型患者正常或减低。

（六）血红蛋白电泳或抗碱试验　HbF升高是中间型和重型患者的重要特点，以重型患者为著，轻型患者HbF多正常。HbA_2升高（0.035～0.060）是轻型患者的重要特点；中间型患者HbA_2正常或增高。

（七）珠蛋白肽链分析　β/α比值下降，重型患者 < 0.1，中间型 < 0.5。

（八）基因分析　β地贫是以点突变为主的基因缺陷，故可以采用分子生物学方法，以确定其基因突变的位点或缺失。

【诊断和鉴别诊断】　根据临床特点和实验室检查，结合阳性家族史，一般可作出诊断。有条件时可作基因诊断。轻型β地贫的临床表现和红细胞形态改变与缺铁性贫血有相似之处，应注意鉴别（见缺铁性贫血节）。

【治疗】　轻型β地贫无需特殊治疗。中间型和重型β地贫应采取下列一种或数种方法给予治疗。

（一）一般治疗　适当注意休息和营养，积极预防感染。

（二）输红细胞和去铁治疗　中间型β地贫采用病情需要时才输红细胞的治疗方法。而定期输红细胞是治疗重型β地贫的重要方法之一，目前主张高、中量输红细胞，其方法是：先反复输浓缩红细胞，使患儿输红细胞后，其血红蛋白（Hb）含量达120～150g/L；然后每隔3～4周输注浓缩红细胞10～15ml/kg，使患儿Hb于下次输红细胞前维持在90g/L以上，达到维持患儿生长发育接近正常和防止骨骼病变的目的。但本法容易导致含铁血黄素沉着症，故应同时给予铁螯合剂治疗。

铁螯合剂可以增加铁从尿液和粪便排出，但不能阻止胃肠道对铁的吸收，多在3岁后开始并长期应用可防止铁超负荷。通常在规则输注红细胞1年（或10 U红细胞）后进行铁负荷评估，经2～3次复查确定铁超负荷（SF > 1000μg/L，或肝组织含铁 > 3.2mg/g）者，则可开始应用铁螯合剂。常用去铁胺（deferoxamine，DFO），剂量开始为每日25mg/kg，每周3～5天，约5岁后增加至每日30～50mg/kg，每周5～6天。采用每晚1次连续皮下注射8～12小时；亦可将每天量加入等渗葡萄糖液中静滴8～12小时；或加入红细胞悬液中缓慢输注。每3～6个月追踪SF，直到SF < 1000μg/L才短期停用。去铁胺副作用不大，偶见过敏反应，长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍，剂量过大可引起视力和听觉减退；由于需长期注射治疗，病人依从性常存在困难。去铁酮（defefiprone，L1）是一种二齿状突起的口服活性铁螯合剂，其疗效与DFO相近，剂量为每日75～100mg/kg，分三次服。主要副作用有：关节痛、一过性ALT升高、中性粒细胞减少或缺乏，少见的有胃肠道反应和锌缺乏。维生素C与去铁胺联合应用可加强后者的排铁作用，剂量为200mg/d。此外，应给予叶酸以供应造血需要，剂量5～10mg/d。维生素E具有帮助红细胞膜抗氧化作用，可适当补充。

（三）脾切除 脾切除可改善贫血症状或减少输血，对中间型β地贫部分有效，对重型β地贫大多无效。脾切除可致免疫功能减弱，应在5～6岁以后施行并严格掌握适应证：①输血需要量增加，每年需输注浓缩红细胞超过220ml/kg者；②脾功能亢进者；③巨脾引起压迫症状者。注意事项参见HS节。

（四）造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植是目前能根治重型β地贫的方法，如有HLA相配的造血干细胞供者，应作为治疗重型β地贫的首选方法。

（五）基因活化治疗 应用化学药物增加γ基因表达或减少α基因的表达，以改善β地贫的症状，称为基因活化治疗。已报道的药物有多种，如羟基脲（hydroxyurea）、5-氮杂胞苷（5-AZC）、阿糖胞苷、长春新碱、白消安、异烟肼等，目前正在探索之中。

【预防】 本病是遗传性疾病，开展人群普查和遗传咨询、作好婚前指导以避免地中海贫血基因携带者之间联姻，对于预防本病有重要意义。采用基因分析法进行产前诊断，可在妊娠早期对重型β地贫胎儿作出诊断并及时终止妊娠，以避免重型β地贫患者出生，是目前预防本病行之有效的方法。

α-地中海贫血

α-地中海贫血（简称α地贫）是由于调控α珠蛋白的基因缺失或功能缺陷，导致α珠蛋白合成障碍的一组溶血性贫血。

【遗传学】 人类α珠蛋白基因簇位于16pter-p13.3。每条染色体上各有2个α珠蛋白基因，从5′端到3′端顺序分别为α_2、α_1基因，一对染色体共有4个α珠蛋白基因（αα/αα）。α地贫大多由基因缺失所致，少数为点突变所致。如果1条染色体上2个α珠蛋基因均缺失，导致α链合成完全缺乏者，称为α^0地贫（基因型为--/αα）。如果1条染色体上一个α珠蛋白基因缺失者，尚能合成少量α链，称为α^+地贫，（基因型为-α/αα）。缺失1个α珠蛋基因的α地贫又分为二种情况：一种是缺失α_2基因，称为左侧缺失（leftward deletion），所缺失的是4.2kb基因片段（$\alpha^{4.2}$）；另一种是缺失α_2基因的3′端和α_1基因的5′端，形成了由α_2的5′端和α_1的3′端构成的融合基因，称为右侧缺失（rightward deletion），所缺失的是3.7kb片段（$\alpha^{3.7}$），又分为$-\alpha^{3.7\,\mathrm{I}}$（1436 bp），$-\alpha^{3.7\,\mathrm{II}}$（1339bp），$-\alpha^{3.7\,\mathrm{III}}$（171bp）。在我国两广地区以右侧缺失为主，江西、湖北等地则左侧缺失较多。

非缺失型α地贫是由基因点突变导致的α珠蛋白基因缺陷（α^T）所致，迄今已发现突变达10多种，国内以HbCS（Hb Constant Spring，α^{CS}）和Hb QS（Hb Quong Sze，α^{QS}）为主，其他则较少见。HbCS是由于α基因CD125突变（CTG→CCG）阻碍了α-β二聚体的形成，进而影响四聚体的产生，此突变虽未导致不稳定血红蛋白的产生，但可导致α地贫。

由α^0和α^+地贫的基因组合，可产生以下几种α地贫：①静止型：是α^+地贫基因的杂合子，只有1个α珠蛋白基因缺失或缺陷；②轻型：是α^0地贫基因的杂合子或α^+地贫基因的双重合子，有2

个α珠蛋白基因缺失或缺陷；③中间型（又称血红蛋白H病，HbH）：是α^0和α^+地贫的双重杂合子，有3个α珠蛋白基因缺失或缺陷。在我国HbH病中，非缺失型HbH约占35%～60%；④重型（又称Hb Barts胎儿水肿综合征）：是α^0地贫基因的纯合子，4个α珠蛋白基因均缺失。

【病理生理】 静止型α地贫由于只有一个α珠蛋白基因缺失或缺陷，α珠蛋白仅轻微减少，无出现病理生理改变。

轻型α地贫虽有2个α珠蛋白基因缺失或缺陷，但尚能代偿合成相当数量的α珠蛋白，无明显病理生理改变。

HbH病的α珠蛋白的合成受到严重抑制，大量β珠蛋白过剩而聚合成四聚体（β_4），称为HbH。由于HbH的氧亲和力较正常HbA高10倍，不易释放出氧气致使组织缺氧；HbH又是一种不稳定的四聚体，含有较多的-SH基，易被氧化导致β_4离解为游离的β链，在红细胞中沉淀积聚，形成HbH包涵体，附着于红细胞膜上，使红细胞受损，通过脾脏时易被破坏而致慢性溶血性贫血。

Hb Barts胎儿水肿综合征由于4个α珠蛋白基因全部缺失，完全不能合成α链，患者在胎儿期大量γ链聚合成四聚体（γ_4，Hb Barts）。由于Hb Barts的氧亲和力很高，造成胎儿严重缺氧、水肿，导致胎儿死亡或娩出后即死亡。

【临床表现】

（一）静止型 患者无症状。红细胞形态正常，出生时脐带血中Hb Barts含量0.01～0.02，但3个月后即消失。

（二）轻型 患者无症状。实验室检查有如下特点：红细胞形态有轻度改变如大小不等、中央染色浅、异形等；红细胞渗透脆性降低；变性珠蛋白小体阳性；HbA_2及HbF含量正常或稍低。患儿脐血Hb Barts含量0.03～0.140，于6个月时完全消失。

（三）HbH病 患儿出生时无明显症状，婴儿期以后逐渐出现贫血、疲乏无力、肝脾肿大、轻度黄疸，年龄较大患者可出现类似重型β-地中海贫血的特殊面容。合并呼吸道感染或服用氧化性药物、抗疟药物等可诱发急性溶血而加重贫血，甚至发生溶血危象。

实验室检查：血象和骨髓象的改变类似重型β地贫，红细胞渗透脆性减低，变性珠蛋白小体阳性，HbA_2及HbF含量正常。出生时血液中含有约0.25 Hb Barts及少量HbH，随年龄增长HbH逐渐取代Hb Barts，HbH含量约为0.024～0.44，包涵体生成试验阳性。

（四）Hb Barts胎儿水肿综合征 胎儿常于30～40周时流产、死胎或娩出后半小时内死亡，胎儿呈重度贫血、黄疸、水肿、肝脾肿大、腹水、胸水。胎盘巨大且质脆。

实验室检查：血象中成熟红细胞形态改变如重型β地贫，有核红细胞和网织红细胞明显增高。血红蛋白中几乎全是Hb Barts或同时有少量HbH，无HbA、HbA_2和HbF。

【诊断与鉴别诊断】 根据临床特点和实验室检查，结合阳性家族史，一般可作出诊断。有条件时，可作基因诊断。本病须与下列疾病鉴别：

（一）传染性肝炎或肝硬化 HbH病贫血较轻，还伴有肝脾肿大、黄疸，少数病例还可有肝功能损害，故易被误诊为黄疸型肝炎或肝硬化。但依靠病史、家族史以及红细胞形态观察、血红蛋白电泳检查即可鉴别。

（二）遗传性球形红细胞增多症（HS） HbH病的贫血程度和遇诱因后溶血加重的特点与HS有相似之处。但通过红细胞形态观察、红细胞渗透脆性测定及血红蛋白电泳可资鉴别。

【治疗】 静止型和轻型α地贫无需特殊治疗。重型α地贫多在胎儿期或娩出后死亡，目前暂无治疗方法；子宫内造血干细胞移植处于研究阶段，尚未能在临床应用。中间型α地贫治疗介绍如下：

（一）一般治疗 适当注意休息和营养，积极预防感染。

（二）输红细胞和铁螯合剂 由于HbH病贫血程度较轻，故输红细胞的量和频率均比重型β地贫为少。因此，发生铁超负荷也较少，一般不必用铁螯合剂，只有在较长时间反复输红细胞，出现铁超负荷之后才需使用铁螯合剂，其剂量和方法如前述。

（三）急性溶血危象处理 如发生急性溶血危象，应对诱发急性溶血的原因进行治疗，如控制感染、停用导致溶血的药物等。供给足够水分，注意纠正电解质和酸碱失衡；口服或静脉补碱，使尿液保持碱性。贫血较重时应予输注红细胞。溶血危象呈自限性，大多于7～14天恢复。

（四）脾切除 是目前治疗HbH病的重要方法之一，能明显改善贫血症状和减少输红细胞的量。注意事项同前。

【预防】 同β-地中海贫血。婚前指导避免α-地贫基因携带者联姻，产前诊断胎儿水肿综合征并及时终止妊娠，是目前预防本病行之有效的方法。

第五节　出血性疾病

一、原发性血小板减少性紫癜

原发性血小板减少性紫癜（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）又称自身免疫性血小板减少性紫癜，是小儿最常见的出血性疾病。其主要临床特点是：皮肤、黏膜自发性出血，血小板减少，骨髓巨核细胞数正常或增多，出血时间延长，血块收缩不良，束臂试验阳性。本病分为急性型与慢性型两种类型。

【病因与发病机制】 本病的病因和发病机制尚未完全清楚。

（一）急性ITP 儿童急性ITP大多与前驱病毒感染有关，少数发生在疫苗接种之后。血小板膜糖蛋白与病毒等病原微生物之间可能存在相同或相似的抗原决定簇，当病毒感染后机体产生的抗病毒抗体可与血小板模抗原发生交叉反应而使血小板膜损伤而被单核-巨噬细胞系统破坏，使血小板寿命缩短导致血小板减少。此外，抗病毒抗体与相应抗原形成免疫复合物附着于血小板表面，亦可导致血小板破坏增加。急性ITP患者血小板相关抗体G（PAIgG）明显升高，且PAIgG的含量与血小板数呈负相关，但少数患者的PAIgG含量不增高，其原因尚待研究。补体在ITP的发病也起一定作用，ITP患者血小板检测到C_3、C_4与IgG相关，引起血小板寿命缩短。

研究发现急性ITP时细胞因子明显异常，由Th_1细胞分泌的细胞因子如IL-2、IL-6、IFN-r、IL-11的水平等明显升高，而内Th_2型细胞因子如IL-4的水平明显降低。近年研究进一步显示，急性ITP时T细胞亚群的基因表达发生明显变化，在急性期，主要为Tho/ Th_1及IL-10基因表达，经大剂量静脉丙球（IVIg）治疗24小时后，绝大多数转变为Th_2表达并长期缓解；而保留Th_1表达伴IL-10不表达者转变为慢性。说明T细胞亚群的改变，Th_1细胞表达增强，分泌促炎因子在ITP发病中起重要作用。

（二）慢性ITP 慢性ITP起病隐袭，多数病例的病因不明。病程中各种感染使血小板数减少和出血症状加重。近年发现，许多病毒感染，如HIV，HCV等常有慢性血小板减少；有报告人类T淋巴瘤病毒（HTLV-1）感染可引起ITP。

慢性ITP是一种自身免疫性疾病。本病患者血小板表面可检测到血小板相关抗体（PAIgG）且与血小板寿命缩短密切相关。随后研究显示慢性ITP患者存在抗血小板膜糖蛋白特异性抗体（glycoprotein-specific antibody，GP-specific Ab）；这种抗体的靶抗原为血小板膜GPⅡb/Ⅲa或GPⅠb/Ⅸ。结合特性性抗体的血小板通过FcR介导，通过脾脏时被巨噬细胞吞噬致血小板破坏。目前对特异性抗体产生的机制尚未完全清楚，近年研究发现，T细胞异常，Th_1细胞亚群被激活或功能增强，分泌各种促炎性细胞因子，导致B细胞异常克隆扩增而产生抗小板抗体。

【临床表现】

（一）急性型 此型较为常见，多见于1～6岁小儿，男女发病数无差异。患儿于发病前1～3周常有急性病毒感染史，如上呼吸道炎、流行性腮腺炎、水痘、风疹、麻疹、传染性单核细胞增多症等，偶亦见于接种疫苗后发生。起病急骤，常有发热，以自发性皮肤和黏膜出血为突出表现，多为针尖大小的皮内或皮下出血点，或瘀斑和紫癜，分布不均，通常以四肢较多，在易于碰撞的部位

更多见，躯干则较少见，常伴有鼻衄或齿龈出血，胃肠道大出血少见，偶见肉眼血尿。青春期女性患者可有月经过多。少数患者可有结膜下和视网膜出血。颅内出血少见，如一旦发生，则预后不良。出血严重者可致贫血。淋巴结不肿大。肝脾偶见轻度肿大。

本病呈自限性经过，85% ~ 90%患儿于发病后1 ~ 6个月内能自然痊愈。约有10%患儿转变为慢性型。病死率约为0.5%，主要致死原因为颅内出血。

（二）慢性型 病程超过6个月者为慢性型，多见于学龄期儿童。男女发病数相等或女略多于男。起病缓慢，出血症状较急性型轻，主要为皮肤和黏膜出血，可为持续性出血或反复发作出血，每次发作可持续数月甚至数年，病程呈发作与间歇缓解交替出现。间歇期的长短不一，可自数周至数年，在间歇期可全无出血或仅有轻度鼻衄，约30%患儿于发病数年后可自然缓解。反复发作者脾脏常轻度肿大。

【辅助检查】

（一）血象 血小板计数降低，急性型通常 $< 20 \times 10^9$/L；慢性型多为（30 ~ 80）$\times 10^9$/L，亦可 $< 20 \times 10^9$/L。失血较多时，可有贫血。白细胞数正常。出血时间延长，凝血时间正常，血块收缩不良。血清凝血酶原消耗不良。

（二）骨髓象 骨髓巨核细胞数急性型正常或增多，慢性型常明显增多；巨核细胞的胞体大小不一，以小型巨核细胞较为多见，幼稚巨核细胞增多，核分叶减少，胞浆少且常有空泡形成、颗粒减少等现象，产生血小板的巨核细胞明显减少。

（三）PAIgG测定 含量明显增高。用荧光标记、酶联免疫或放射免疫法等方法测定，特异性较低（特异性19%，敏感性70%），不能区分免疫性和非免疫性血小板减少。新开展的蛋白特异分析法（protein-specific assays），如抗原捕捉法（antigen capture assays，AC）和血小板抗原单克隆抗体固定法（monoclonal antibody immobilization of platelet antigens，MAIPA），能够测定结合在血小板表面的糖蛋白以及血小板内的抗GP Ⅱb/Ⅲa自身抗体，特异性较高（特异性91%，敏感性39%），并且能区分免疫性或非免疫性血小板减少。此外，AC法检测抗GPIb/Ⅸ自身抗体，特异性达92%，敏感性66%。

（四）其他 束臂试验阳性。

【诊断】 根据病史、临床表现和实验室检查，即可作出诊断。急性型和慢性型的区别见表15-5。本病须与急性白血病、急性感染如流感、败血症、伤寒等和药物所致的血小板减少相鉴别。

表15-5 急性型与慢性型血小板减少性紫癜的鉴别

	急性型	慢性型
发病年龄	1 ~ 6岁小儿	学龄期以后儿童
起病	急	缓
出血程度	重	较轻
病程	< 6月	> 6月，迁延
PLT	大多 $< 20 \times 10^9$/L	一般在（30 ~ 80）$\times 10^9$/L
骨髓巨核细胞	计数正常或增多，胞体大小不一，以小型为多，幼稚巨核细胞增多，分叶减少	计数显著增多，核浆发育不平衡，产血小板巨核细胞明显减少，胞浆出现空泡变性

【治疗】

（一）急性型的治疗 急性型ITP是一种自限性过程，只要没有严重威胁生命的出血，可以不必治疗，但需严密临床观察。因此，一般认为血小板计数 $< 10 \times 10^9$/L或血小板 $< 20 \times 10^9$/L伴明显皮肤粘膜出血者应予治疗。

1. 一般治疗 在急性出血期间以住院治疗为宜，应避免外伤；明显出血时应卧床休息。

2. 肾上腺皮质激素 其主要药理作用是：降低毛细血管通透性；抑制血小板抗体产生；抑制巨

噬细胞破坏有抗体吸附的血小板。常用泼尼松，剂量为每日1.5～2mg/kg，分3次服。出血严重者可用冲击疗法：地塞米松每日0.5～2mg/kg，或甲基泼尼松每日20～40mg/kg，静脉点滴，连用3天，症状缓解后改服泼尼松。用药至血小板数回升至接近正常水平时即可逐渐减量，疗程一般不超过4周。停药后如有复发，可再用泼尼松治疗。

3. 大剂量静脉丙种球蛋白　其主要作用是：①封闭巨噬细胞Fc受体（FcγR），抑制巨噬细胞对血小板的结合与吞噬；②使活性FcγR饱和或替代致病性抗体，减少抗体被复血小板破坏；③通过改变淋巴细胞数量和抑制淋巴细胞的活性（与细胞表面蛋白结合以及与细胞因子结合），抑制自身免疫反应，使抗血小板抗体减少。单独应用大剂量静脉滴注丙种球蛋白的升血小板效果与激素相似。常用剂量为每日0.4g/kg，连用5天静脉滴注；或每次1 g/kg，静脉滴注，必要时次日可再用1次；以后每3～4周一次，每次1g/kg。副作用少，偶有过敏反应。

4. 输血小板和红细胞　急性ITP病人血循环中有大量PAIgG，输入血小板会很快被破坏，故通常不予输血小板；只有在发生颅内出血或急性内脏大出血、危及生命时才采用输注血小板，但需同时予以较大剂量的肾上腺皮质激素，以减少输入血小板被破坏。因出血而致贫血时，可输给浓缩红细胞。

5. 脾切除　绝大多数急性ITP不必脾切除。如发生危及生命的颅内出血或内脏大出血，应用其他方法治疗无效时，考虑紧急切脾。

（二）慢性型的治疗

1. 一般治疗　注意防止创伤出血，忌服具有抑制血小板功能的药物（如阿司匹林、非那西丁），以免加重出血；明显出血者，宜住院治疗。

2. 肾上腺皮质激素　口服泼尼松，每日1～2mg/kg，出血减轻后减量，最后减至每日0.25mg/kg，隔日服1次，维持治疗2个月后，如血小板保持在有效止血水平，即$>50\times10^9$/L时，即可停药。

3. 大剂量静脉丙种球蛋白　同急性ITP。

4. 抗-D免疫球蛋白（anti-D immunoglobulin）　又称抗Rh球蛋白，其作用机制尚未完全清楚，主要作用是封闭网状内皮细胞的Fc受体。适用于RhD阳性、未行脾切除者。其升高血小板作用较激素和大剂量静脉丙种球蛋白慢，但持续时间较长。常用剂量每日25μg/kg，静脉注射，连用2天为一疗程。主要副作用是轻度溶血性输血反应和Coombs试验阳性。

5. 免疫抑制剂　适用于长期应用上述治疗方法无效、或复发的难治性患者。常选用：长春新碱每次0.05～0.075mg/kg（总量<2mg），或小剂量每次0.02～0.03mg/kg，加等渗氯化钠20ml静脉注射，或加入250ml等渗氯化钠中静脉点滴（注意避光），每周一次，连用4～6周；硫唑嘌呤每日2～3 mg/kg，分3次服，用药1个月～数月；环磷酰胺每日1.5～3.0mg/kg，分3次口服，或每次300～600mg/m^2，每周静脉点滴1次，连用8周无效者停药，有效者用8～12周；环孢素A每日4～9mg/kg，分3次口服，疗程2～3月。严重病例可用联合化疗，如COP方案。免疫抑制剂副作用较多，用药期间应严密观察，定期检查血常规和肝、肾功能。

6. 脾切除　切脾术有效率约70%，适用于病程超过1年，血小板持续$<50\times10^9$/L（尤其是$<20\times10^9$/L）、有较重出现症状者，手术宜在6岁以后进行。10岁以下发病的患儿，其5年内自然缓解机会较大，尽可能不作脾切除。术前必须作骨髓检查，巨核细胞数减少者，不宜作脾切除。术前PAIgG极度增高者，脾切除的疗效亦较差。

7. 输血小板和红细胞　同急性ITP。

8. 其他　达那唑（danazol）是一种合成的雄性激素，对部分病例有效，剂量每日10～15 mg/kg，分3次口服，连用2～4月。大剂量维生素C对部分病例有效，每日0.2g/kg，加入等渗葡萄糖液中静滴，20天为一疗程。干扰素对部分病例有效，剂量每日1～5万U/kg，皮下或肌肉注射，12天为一疗程。

二、血友病

血友病（hemophilia）是一组遗传性凝血功能障碍的出血性疾病，包括：①血友病A即因子Ⅷ（又称抗血友病球蛋白，AHG）缺乏症；②血友病B即因子Ⅸ（又称血浆凝血活酶成分，PTC）缺乏症；③血友病C即因子Ⅺ（又称血浆凝血活酶前质，PTA）缺乏症。这一组疾病并不罕见，其发病率为5/10万～10/10万，以血友病A较为常见。其共同特点为终身轻微损伤后发生长时间出血。

【病因和发病机制】 血友病A和B均为X连锁隐性遗传，由女性传递，男性发病。血友病A的基因定位于Xq28，主要缺陷有：①基因缺失（2-210bp）；②异常基因片段插入；③基因片段重排；④基因点突变。血友病B基因定位于Xq27，主要缺陷有基因点突变、缺失和插入等。血友病C为常染色体不完全性隐性遗传，男女均可发病或传递疾病。

因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ缺乏均可使凝血过程的第一阶段中的凝血活酶生成减少，而引起血液凝固障碍，导致出血倾向。因子Ⅷ是血浆中的一种球蛋白（其抗原为Ⅷ：Ag，功能部分称为Ⅷ：C），它与血管性血友病因子（von Willebrand Factor；vWF）以非共价形式结合成复合物存在于血浆中。因子Ⅷ和vWF是由不同的基因编码、性质和功能完全不同的两种蛋白质。Ⅷ：C的含量很低，仅占1%，水溶性，80%由肝脏合成，余20%由脾、肾和单核-巨噬细胞等合成，其活性易被破坏，在37℃储存24小时后可丧失50%。vWF的功能主要有：①作为因子Ⅷ的载体而对因子Ⅷ起稳定作用；②参与血小板黏和聚集功能。当vWF缺乏时，可引起出血和因子Ⅷ缺乏。因子Ⅸ是一种由肝脏合成的糖蛋白，在其合成过程中需要维生素K的参与。因子Ⅺ也是在肝内合成，在体外储存时其活性稳定，故给本病患者输适量储存血浆即可补充因子Ⅺ。

【临床表现】 出血症状是本组疾病的主要表现，终生于轻微损伤或小手术后有长时间出血的倾向，但血友病C的出血症状一般较轻。

血友病A和B大多在2岁时发病，亦可在新生儿期即发病，血友病A出血的轻重程度与其血浆中Ⅷ：C的活性高低有关：活性为0～1%者为重型，患者自幼年起即有自发性出血、反复关节出血或深部组织（肌肉、内脏）出血，并常导致关节畸形；2%～5%者为中型，患者于轻微损伤或手术后即严重出血，自发性出血和关节出血较少见；6%～20%者为轻型，患者于轻微损伤或手术后出血时间延长，但无自发性出血或关节出血；20%～50%为亚临床类型，仅于严重外伤或手术后有渗血现象。

血友病B的出血症状与血友病A相似，其轻重分型亦相似，因子Ⅸ活性少于2%者为重型，很罕见；绝大多数患者为轻型。因此，本病的出血症状大多较轻。

血友病C较为少见，杂合子患儿无出血症状，只有纯合子者才有出血倾向。出血多发生于外伤或手术后，自发性出血少见。患者的出血程度与Ⅺ因子的活性高低并不相关，有些患儿的因子Ⅺ活性虽为≥20%，却可有严重出血。本病患儿常合并Ⅴ、Ⅶ等其他因子缺乏。

【辅助检查】 血友病A、B、C实验室检查的共同特点是：①凝血时间延长（轻型者正常）；②凝血酶原消耗不良；③活化部分凝血活酶时间延长；④凝血活酶生成试验异常。出血时间、凝血酶原时间和血小板正常。

当凝血酶原消耗试验和凝血活酶生成试验异常时，为了进一步鉴别3种血友病，可作纠正试验，其原理为：正常血浆经硫酸钡吸附后尚含有因子Ⅷ和Ⅺ，不含因子Ⅸ，正常血清含有因子Ⅸ和Ⅺ，不含因子Ⅷ；据此，如患者凝血酶原消耗时间和凝血活酶生成试验被硫酸钡吸附后的正常血浆所纠正，而不被正常血清纠正，则为血友病A；如以上两试验被正常血清所纠正而不被硫酸钡吸附的正常血浆纠正，则为血友病B；若以上两试验可被正常血清和硫酸钡吸附正常血浆所纠正，则为血友病C（表15-6）。

用免疫学方法测定Ⅷ：C、因子Ⅸ的活性，对血友病A或B有诊断意义。

基因分析有助诊断和产前诊断。

表15-6 血友病A、B、C纠正试验

患者血浆加入	血友病甲	血友病乙	血友病丙
正常血浆	纠正	纠正	纠正
正常血清	不能纠正	纠正	纠正
经硫酸钡吸附正常人血浆	纠正	不能纠正	纠正

【诊断与鉴别诊断】 根据病史、出血症状和家族史，即可考虑为血友病，进一步确诊须作有关实验室检查。血友病须与血管性血友病鉴别，后者出血时间延长、阿司匹林耐量试验阳性、血小板黏附率降低、血小板对瑞斯托霉素无凝集反应、血浆Ⅷ：C减少或正常、血浆vWF减少或缺乏。此外血管性血友病为常染色体显性遗传，家族调查亦有助于鉴别。

【治疗】 本组疾病尚无根治疗法。

（一）预防出血 自幼养成安静生活习惯，以减少和避免外伤出血，尽可能避免肌肉注射，如因患外科疾病需作手术治疗，应注意在术前、术中和术后输血或补充所缺乏的凝血因子。

（二）局部止血 对表面创伤、鼻或口腔出血可局部压迫止血，或用纤维蛋白泡沫、明胶海绵沾鲜血或血浆局部压迫止血，亦可用棉球或纱布蘸组织凝血活酶或凝血酶敷于伤口处。早期关节出血者，宜卧床休息，并用夹板固定肢体，放于功能位置，亦可用局部冷敷，并用弹力绷带缠扎。关节出血停止、肿痛消失时，可作适当体疗，以防止关节畸形。严重关节畸形可用手术矫形治疗。

（三）替代疗法 本疗法的目的是将患者所缺乏的因子提高到止血水平，以治疗或预防出血。

1. 因子Ⅷ和因子Ⅸ浓缩剂 多用人血浆冻干浓缩制剂，亦有牛、猪血浆的因子Ⅷ制品，近年基因工程重组人因子Ⅷ制剂已应用于临床。因子Ⅷ的半衰期为8 ～12小时，需每12小时输注1次，每输入1 U/kg可提高血浆因子Ⅷ活性约2％。因子Ⅸ的半衰期为18～24小时，常24小时输注1次，每输入1 U/kg可提高血浆因子Ⅸ活性约1％。各种出血情况时因子Ⅷ和因子Ⅸ用量参见表15-7。

表15-7 因子Ⅷ、因子Ⅸ替代疗法剂量和用法

出血程度	因子Ⅷ剂量和用法	因子Ⅸ剂量和用法
早期轻度出血	10～15 U/kg，q12h，共1～3次	15～30 U/kg，qd，共1～3次
中度出血（明显关节出血、轻度创伤）	20U/kg，q12h，连用2日后可隔日应用，直至止血	30 U/kg，qd，直至止血
重度出血（颅内出血，严重创伤，大手术等）	首日每次50 U/kg，q12h；然后维持因子Ⅷ活性＞50％ 5 ～ 7日；必要时再维持因子Ⅷ活性＞30％ 5 ～ 7日	首日80 U/kg，以后维持因子Ⅸ活性＞40％ 5～7日；必要时再维持因子Ⅸ活性＞30％5～7日

2. 冷沉淀物 系从冰冻新鲜血浆中分出，各药厂产品浓度和用量不一，用前应详细阅读说明书。国产冷沉淀制剂通常以400ml全血的冷沉淀物为一袋，容量20～30ml，合因子Ⅷ和因子XⅢ各80～100U、纤维蛋白原250mg、一定量的vWF及其他沉淀物。用于血友病甲的治疗剂量和方法参阅表10-6。

3. 凝血酶原复合物 含有因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ，可用于血友病B的治疗。

4. 输新鲜全血或血浆 血友病A患者需输新鲜血浆或冰冻新鲜血浆，按1ml血浆含因子Ⅷ 1U计算；血友病B患者可输储存5天以内血浆。一次输入量不宜过多，以每次10 ml/ kg为宜。无条件时可输给6小时内采集的全血，每次10 ml/ kg，可提高患者血中因子Ⅷ活性10%，输血的疗效只能维持2天左右，仅适用于轻症患儿。

因子替代疗法的副作用主要有过敏、发热、溶血反应、弥散性血管内凝血、传播病毒传染病等；大量反复应用者可出现肺水肿。

约5%～25%血友病A患者经反复因子Ⅷ替代治疗后，血浆中出现抗因子Ⅷ抗体。当输注常规

剂量因子Ⅷ后无效者，常提示因子Ⅷ抗体存在，如有条件测定抗体可协助确诊。对这些患者治疗方法是：①增加因子Ⅷ剂量达原剂量一倍以上，其中部分中和抗体，余下部分发挥止血作用；②活化因子Ⅶ（Ⅶa）或活化凝血酶原复合物，因Ⅶa可直接与组织因子共同作用活化因子X（Xa），从而促使凝血活酶的形成；③大剂量丙种球蛋白静脉输注；④免疫抑制剂，如环磷酰胺；⑤由链球菌蛋白A吸附抗体。因子Ⅸ抗体发生率较低，如发生，可加大因子Ⅸ剂量即可达到止血目的。

（四）药物治疗　①1-脱氧-8-精氨酸加压素（DDAVP）：有提高血浆内因子Ⅷ活性和抗利尿作用，可用于治疗轻型血友病甲患者，减轻其出血症状，剂量为0.2～0.3μg/kg，溶于20ml生理盐水中缓慢静注，此药能激活纤溶系统，故需与6-氨基已酸或止血环酸联用，如用滴鼻剂（100μg/ml），每次滴0.25ml，作用相同；②其他：雄性化激素达那唑（danazol）和女性避孕药复方炔诺酮均有减少血友病甲患者的出血作用，但其疗效均逊于替代疗法。

（五）基因治疗　血友病B的基因疗法已有成功的报道。血友病A的基因治疗正在研究之中。

【预防】　根据本组疾病的遗传方式，应对患者的家族成员进行筛查，以确定可能的其他患者和基因携带者，通过遗传咨询，使他们了解遗传规律。对家族中的孕妇要采用基因分析法进行产前诊断，如确定胎儿为血友病甲患者，可及时终止妊娠。

三、弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是由多种病因所引起、发生于许多疾病过程中的一种获得性出血综合征。其主要特征是在某些致病因素作用下，血液凝固机制被激活，凝血功能亢进，在毛细血管和（或）小动、静脉内大量纤维蛋白沉积和血小板凝集，形成广泛的微血栓。由于凝血过程加速，消耗了大量的血浆凝血因子和血小板，并激活纤维蛋白溶解系统，引起继发性纤维蛋白溶解亢进，从而导致广泛性出血、循环障碍、栓塞和溶血等一系列临床表现。

【病因和发病机制】　许多疾病或理化因素都可诱发DIC，主要有：①各种感染，包括细菌、病毒、疟原虫等；②组织损伤，如严重外伤或挤压伤、颅脑损伤、大面积烧伤、大手术和产科并发症等；③免疫性疾病，如溶血性输血反应、暴发性紫癜、狼疮性肾炎等；④新生儿疾病，如新生儿硬肿症、窒息、呼吸窘迫综合征、新生儿溶血等；⑤巨大血管瘤、动脉瘤、急性出血性坏死性小肠炎等。

DIC的发病机制比较复杂，可以概括地分为下述两个基本病理过程：

（一）凝血系统被激活　体内凝血系统被激活和血栓形成的机制尚未完全清楚，目前认为下述因素有关。

1. 凝血酶生成　传统认为，DIC发病过程中凝血酶的生成由二个不同途径激活：①内源凝血系统的激活，是指内毒素及其他致病因子引起血管内皮损伤、胶原组织暴露，激活因子Ⅻ或直接激活因子Ⅺ，进而激活因子Ⅸ和因子X，诱发凝血酶原转化为凝血酶；②外源凝血系统的激活，是指组织损伤和细胞破坏等因素促使组织释放出大量组织因子（TF）进入血循环，活化因子Ⅶ并与活化的因子Ⅶ结合成复合物，进而活化因子X，诱发凝血酶原转变成凝血酶。近年动物DIC模型研究显示，注射组织因子抑制物和活化因子Ⅶ抑制物后能阻止内毒素诱发DIC的发生，而应用内源凝血因子抑制物后却不能阻止内毒素诱发DIC的发生。因此，目前认为，即使在内毒素诱发的DIC，组织因子的释放是凝血酶生成的根本原因。

组织因子在脑、肺、子宫等器官含量非常丰富，亦存在于其他组织、单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞之中。造成大量组织因子进入血循环诱导DIC有以下原因：

（1）组织损伤：可直接释放组织因子进入血循环。

（2）细胞因子的作用：近年研究显示，细胞因子在DIC的发病过程中发挥非常重要的作用，不同病因所产生的细胞因子可略有不同，但释放多种细胞因子激活凝血途径是它们共同特征。白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子（TNF）最为重要，此外不有IL-1、IL-8和血小板活化因子（PAF）等。这些细胞因子能促进组织因子的释放、损伤血管内皮细胞、抑制生理抗凝机制、抑制纤维蛋白溶解，

导致DIC的发生。

（3）白细胞的作用：近年研究还注意到内毒素诱发的DIC都有白细胞参与，白细胞（尤其是单核细胞）能产生组织因子，诱发凝血酶的生成。

（4）红细胞和血小板破坏后可直接释放促凝物质进入血循环，诱发凝血酶的生成。

2. 凝血抑制因子缺乏　正常情况下凝血酶的生成受生理性抗凝系统的调节。在DIC发病过程中，由于细胞因子及其他因素使主要生理抗凝物质缺乏，以致不能抑制凝血酶的生成和抗凝作用减弱。

（1）抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）水平下降：AT-Ⅲ是最重要的凝血酶抑制物。DIC时AT-Ⅲ水平下降，其原因：①凝血过程AT-Ⅲ被消耗；②活化中性粒细胞释放出弹性蛋白酶可降解AT-Ⅲ；③AT-Ⅲ系统本身受损伤。

（2）蛋白C系统损伤：DIC时一方面由细胞因子介导的内皮细胞血栓调节素活性下降，另一方面蛋白S的游离部分亦下降，这两种蛋白同时下降造成蛋白C活性明显下降。

（3）组织因子途径抑制物（TFPI）缺乏：TFPI能与TF/Ⅶa/Ⅹa复合物结合而起抗凝作用，尽管DIC时还没有获得TFPI缺乏或活性下降的直接证据，但已证实TFPI对组织因子活性的调节不足。

3. 纤维蛋白溶解缺陷　Ⅰ型纤维蛋白溶酶原活化抑制物（PAT-1）是纤维蛋白溶解系统的主要抑制物。动物实验证明，在DIC凝血活性高峰期，血浆PAT-1水平明显升高，纤维蛋白溶解系统大部分受到抑制。临床研究也证实纤维蛋白溶解受PAT-1所抑制，尽管在纤维蛋白形成时有纤维蛋白溶解反应，但这种溶解反应太低，不足以去除纤维蛋白的沉积。

4. 单核-巨噬细胞功能损伤　正常情况下，单核细胞-巨噬系统有清除血循环内的凝血酶、凝血活酶、纤溶酶，纤维蛋白及其降解产物的功能，暴发肝炎、肝硬化、长期应用肾上腺皮质激素、脾切除或脾功能下降等可使单核-巨噬细胞的功能受损，清除上述物质的功能减弱，加速凝血过程。

此外，代谢性酸中毒可使血管内皮细胞损伤，并抑制肝素的抗凝作用；循环障碍时因血液淤滞和浓缩，易使血小板破裂；大量应用抗纤溶药物可使纤溶系统受到抑制；这些因素均可加重DIC。

上述几种因素中一种或一种以上同时作用，均可形成大量病理性凝血酶，使血液凝固性增高、处于高凝状态，导致循环内广泛凝血、血栓形成；此过程消耗大量凝血因子，使血液由高凝状态转变为消耗性低凝状态而导致出血。

（二）纤维蛋白溶解系统被激活　纤溶系统的激活过程是：①血浆前活化素转化为活化素；②在活化素作用下纤溶酶原转变为纤溶酶；③纤溶酶作用于纤维蛋白使其溶解。DIC时由于：①DIC所形成的纤维蛋白沉积于血管内皮和肝、脾等脏器，刺激血管内皮释放活化素并使肝脾等脏器损伤后释放出纤溶酶原激活物，使纤溶酶原转变为纤溶酶；②缺氧和上述DIC的诱因通过交感-肾上腺素作用导致血管内皮释放活化素；③激活的因子Ⅻ能使血浆前活化素转化为活化素，并使舒血管素原转变为舒血管素，激活纤溶酶原转变为纤溶酶；④病理性凝血酶能激活纤溶酶原转变为纤溶酶，产生大量纤溶酶使纤维蛋白溶解亢进。纤维蛋白降解物（FDP）可干扰纤维蛋白单体聚合，又可与血小板膜结合而造成血小板功能缺陷，同时还有抗凝作用进一步损害凝血功能；加之，DIC时缺氧、酸中毒、创伤等可使Ⅰ、Ⅱ、Ⅹ、Ⅶ、Ⅷ等因子灭活；因而加重出血倾向。

以上两个基本病理过程虽为相继发生，但几乎同时并进，而两者的进展程度则随病程的早晚有所差异，早期以凝血过程为主，晚期则以纤溶亢进为主。

激活的因子Ⅻ可激活缓激肽原，使之转变成缓激肽，导致小血管扩张和通透性增加，加之小血管栓塞后微循环受阻，回心血量及心排出量减少而导致血压下降，进而发生休克。

由于血管内凝血所形成纤维蛋白条状物与网眼使红细胞通过时受到机械损伤；同时红细胞因缺血、缺氧、毒素以及表面有纤维蛋白附着而脆性增加，导致红细胞变形、破裂而出现溶血。

【临床表现】　由于基础疾病的不同和疾病的发展缓急不一，因而临床上将DIC分为3型：①急性型：大多数DIC表现为本型，常见于严重感染或大手术后，起病急，病情凶险，出血严重，持续数小时至数天；②亚急性型：病情持续数天至数周，常见于急性白血病、恶性肿瘤转移等；

③慢性型：起病慢、病情轻，出血不严重，病程可长达数月，见于慢性疾病如巨大血管瘤、系统性红斑狼疮等。

DIC的主要临床表现：

（一）出血　最常见，常为首发症状。在病程的不同阶段，有不同出血表现：在高凝状态一般无出血；在消耗性低凝状态，出血明显并逐渐加重；在发生继发性纤溶时，出血更加严重。出血轻者仅见皮肤出血点或大便隐血试验阳性，重者则为自发性多部位出血。皮肤出血表现为出血点、瘀点或片状瘀斑，多见于躯干或四肢；鼻粘膜、牙龈、胃肠道出血亦较常见；穿刺部位或伤口渗血不止，且渗出血液往往不凝固；严重者泌尿道出血或颅内出血。出血量多者可至贫血或休克，甚至死亡。

（二）休克　表现为一时性或持久性血压下降。幼婴儿常表现为面色青灰或苍白、黏膜青紫、肢端冰冷和青紫、精神萎靡和尿少等。休克使血流进一步缓慢，缺氧和酸中毒加重，从而加重DIC。故DIC与休克互为因果，呈恶性循环，甚至产生不可逆休克。

（三）栓塞　组织和脏器的微血栓使血流阻滞，导致受累器官缺血、缺氧、代谢紊乱和功能障碍，甚至坏死。临床表现随受累器官及其受累程度的不同而异：肺受累时可出现呼吸困难、发绀、咯血、呼吸衰竭，也可因肺动脉高压而引起右心衰竭；肾脏受累时表现为尿少、血尿、尿毒症，甚至肾功能衰竭；胃肠道受累时出现恶心、呕吐、腹痛和胃肠道出血等；脑栓塞时可出现昏迷、惊厥等。其他如肝功能障碍，四肢末端坏死，皮肤坏疽等。

（四）溶血　急性溶血表现为发热、黄疸、苍白、乏力、腰背酸痛、血红蛋白尿等。如溶血严重、超过骨髓代偿能力时出现贫血，称为微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia）。

【辅助检查】　实验室检查为确诊DIC的依据。

（一）反映消耗性凝血障碍的检查

1. 血小板计数减少　常降至100×10^9/L以下，如呈进行性下降则更有诊断意义。

2. 出血时间和凝血时间延长　但在高凝状态时，凝血时间可缩短。

3. 凝血酶原时间（PT）延长　超过正常对照3秒以上有意义（出生4天内的新生儿超过20秒才有意义）。

4. 纤维蛋白原减少　低于1.6g/L有意义，个别高凝期病例反可升高超过4.0g/L。

5. 白陶土部分凝血活酶时间（KPTT）延长　年长儿正常值为42秒，新生儿44～73秒，早产儿范围更宽。KPTT比正常对照延长10秒以上才有临床意义。高凝期KPTT可缩短，低凝期及继发性纤溶期KPTT延长。

6. 抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）测定　DIC早期血浆中AT-Ⅲ即明显减少。正常值为80%～100%（活性）。

7. 因子Ⅷ测定　DIC时Ⅷ：C减少，而ⅧR：Ag不减或增多，故Ⅷ：C/ⅧR：Ag比值降低（正常时比值为1）。

8. 蛋白C测定，DIC时蛋白C浓度下降。正常值0.8～1.2U/ml。

（二）反映纤维蛋白形成及纤维蛋白溶解亢进的检查

1. 血浆鱼精蛋白副凝试验（plasma protamine paracoagulation，3P）　血管内凝血时，血中纤维蛋白单体与FDP结合形成一种可溶性复合物，鱼精蛋白能与FDP结合，使纤维蛋白单体从复合物中分离出来，被分离出来的纤维蛋白单体又聚合成纤维蛋白而形成絮状沉淀，即为3P试验阳性。此试验在DIC早期多阳性，但晚期以纤溶亢进为主时，因纤维蛋白单体形成很少，所形成的可溶性复合物也少，故3P试验常为阴性。此外，约20%脐带血3P阳性，第2天后转为阴性，故新生儿3P试验应在出生2天以后才有诊断价值。有些疾病如恶性肿瘤、肝、肾疾病及手术创伤后也可出现3P阳性。

2. 优球蛋白溶解时间　正常血浆的优球蛋白含有纤维蛋白原、血浆素原及其激活因子，而不含抗血浆素，优球蛋白溶解时间缩短反映血浆素原及激活因子的活性增强，表示纤溶亢进。正常值>120分钟，DIC纤溶亢进时缩短，常<70分钟。

3. FDP含量测定　正常人血清FDP < 10mg/L，超过20mg/L提示纤溶亢进。但肺栓塞或动、静脉栓塞病人也可升高。

4. 凝血酶时间（TT）测定　是反映凝血第3阶段的试验，正常值为（20 ± 1.6）秒，比正常对照延长3秒以上有诊断意义。

5. D二聚体（D-dimer）测定　D二聚体是一种新的抗原，产生于：纤维蛋白原转变成纤维蛋白时，纤维蛋白交联和交联纤维蛋白降解过程。DIC患者D二聚体异常升高。此试验对DIC有特异性。

此外，观察外周血染色涂片中红细胞及血小板形态亦有一定诊断价值：如红细胞呈盔状、皱缩、三角形、新月形及碎片等有意义；涂片上有大型血小板或有核红细胞亦有一定意义。

除上述检验项目外，近年来还开展了一些对DIC有诊断价值的方法，简述于下：

1. 反映血管内皮细胞损伤的分子标志物如组织因子（TF）、凝血酶调节蛋白（Tm）、前列环素（PGI_2）、组织型纤溶酶原活化素（tPA）和内皮素-1（ET-1）等。

2. 反映血小板激活的分子标志物　如血小板因子4（PF-4）、β-血栓球蛋白（β-TG）和α-颗粒膜糖蛋白（GMP-140）等。

3. 反映凝血和纤维蛋白溶解激活的分子标记物　如纤维蛋白肽A（FPA）和B-β15-42肽、凝血酶原活性肽片段1、2（F_1、F_2）、可溶性纤维蛋白、凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）、纤维酶-α_2-纤维酶复合物（PAP）等。

【诊断】　必须依据临床表现和实验室检查结果进行综合性分析，才能明确诊断。①临床特点：病人有诱发DIC的原发病存在，并在此基础上有出血倾向、微血管栓塞、休克和溶血等临床征象，或对抗凝治疗有效，即应高度警惕DIC的可能性；②实验室检查：是诊断的重要依据，应根据病情及实验室条件选择检查项目，对化验结果的分析应结合患者年龄（新生儿日龄）、原发病性质、DIC不同病程等特点作出判断，动态观察其结果变化对确立诊断的意义更大。

尽管实验方法很多，目前仍以①血小板计数；②PT或KPTT；③AT-Ⅲ；④纤维蛋白原含量；⑤3P试验、FDP或D-二聚体测定等5项作为常用检查项目，如这些项目中3项阳性，结合临床特点可作出诊断。

【治疗】　早期诊断、及时治疗是提高DIC治愈率的关键。

（一）治疗原发病　积极治疗原发病、去除诱发因素是终止DIC病理过程的重要措施，如果原发病及诱因没有消除，凝血异常继续进行。

（二）改善微循环　低分子右旋糖酐不但能扩充血容量，疏通微循环，还可降低血液黏稠度、减低血小板黏附和抑制红细胞凝集等抗凝作用，因而可以改善微循环，防止或减少血栓形成。首次剂量为10ml/kg静滴，以后每次5ml/kg，每6小时1次，全日量不超过30ml/kg。

（三）应用血管活性药物　血管扩张剂可解除血管痉挛，改善微循环，常用654-2、异丙基肾上腺素和多巴胺等。

（四）抗凝治疗　其目的在于阻断或减缓血管内凝血过程的发展。

1. 抗血小板凝集药物　此类药物能阻抑血小板黏附和凝集，减轻微血栓形成，从而抑制DIC的发展。临床上对轻型DIC、疑似DIC而未肯定诊断者或高凝状态者，在控制原发病的基础上可单独应用此类药物治疗。常用药物有：①阿司匹林：剂量为每日10mg/kg，分2～3次口服，一直用至血小板数恢复正常后数日才停药；②双嘧达莫（潘生丁），剂量为每日10mg/kg，分次口服。

2. 肝素的应用　DIC是否应用肝素尚有争论。肝素通过与AT-Ⅲ结合成复合物而起抗凝作用，对凝血3个阶段均有抑制作用，并有抑制血小板聚集、裂解及促使纤维蛋白溶解的作用；新近研究显示肝素还能在mRNA水平抑制单核细胞合成细胞因子。通常给药后1～3小时约50%肝素因灭活而失效，4～6小时即经肾脏排完。

（1）应用肝素指征：肝素多在DIC早期应用。凡有以下指征者即可使用：①处于高凝状态者；

②有明显栓塞症状者；③消耗性凝血期表现为凝血因子、血小板、纤维蛋白原进行性下降，出血逐渐加重，血压下降或休克者；④准备补充凝血因子（如输血、血浆等）或应用纤溶抑制药物而未能确定促凝物质是否仍在血中发生作用时，可先应用肝素。

（2）禁忌证：以下情况禁用或慎用肝素：①颅内或脊髓内出血、肺结核空洞出血、溃疡出血；②伴有血管损伤或新鲜创面的患儿；③DIC晚期以继发性纤溶为主者；④原有重度出血症如血友病等；⑤对并有严重肝脏病患者，尚有争议，较多作者认为弊多利少。

（3）剂量和用法：常用方法有：①每次60～125U/kg（1mg = 125U）加入等渗氯化钠或10%葡萄糖液20～100ml中静滴，约1小时滴完，每4～6小时1次；②每小时15U/kg速度持续静滴；在应用肝素期间必须密切观察病情并监测凝血时间，要求凝血时间控制在20～30分钟，如 < 20分钟可加大剂量，如 > 30分钟且出血加重，可能是肝素用量过大，应停用，必要时静脉缓慢注射鱼精蛋白中和之，其用量与最后一次肝素用量相等（1mg鱼精蛋白可中和125U肝素），若出血仍不减轻，15分钟后可再注射1次鱼精蛋白。

（4）停药指征：①诱发DIC的原发病已控制或缓解；②用药后病情好转，出血停止，血压稳定；③凝血酶原时间和纤维蛋白原恢复正常或接近正常（前者一般于24小时内恢复，后者于1～3天恢复）；即可逐渐减量至停药。用药时间一般3～7天。血小板的回升缓慢（数天～数周），不宜作为停药的指征。

3. 抗凝血因子的应用　近年国外已开始在临床试用抗凝血酶-Ⅲ和蛋白C浓缩剂治疗DIC，取得较好的临床效果。

（五）补充疗法　目前认为在活动性DIC未控制之前，仅补充下列成分是安全的：经洗涤的浓缩红细胞、浓缩血小板、AT-Ⅲ浓缩物和不含凝血因子的扩容剂（如血浆蛋白、白蛋白和羧基淀粉等）。如果DIC过程停止（指征是AT-Ⅲ水平测定正常）或肝素化后仍持续出血，此时补充凝血因子是必要且安全的，可予输注新鲜血浆、凝血酶原复合物等。

（六）抗纤溶药物　此类药物的主要作用是阻碍纤维蛋白溶解酶原转变为纤维蛋白溶解酶、抑制纤维蛋白的分解，从而防止纤维蛋白溶解亢进的出血。DIC时继发性纤溶亢进是防止血管内凝血的一种生理性保护功能，有助于防止或消除血管内纤维蛋白栓塞，因而认为，在DIC时，特别是在早期高凝状态，应禁用抗纤溶药物，若病情发展并出现以纤溶为主时，最好在肝素化的基础上慎用纤溶抑制剂，可能有助于DIC后期的治疗。一般可选用6-氨基己酸（EACA），每次剂量为0.08～0.12g/kg，缓慢静注或稀释后静滴，亦可用对羧基苄胺（PAMBA）或止血环酸。

（七）皮质激素的应用　有关DIC时是否应该使用糖皮质激素尚未取得一致意见。一般认为如果因治疗原发病需要时，可在肝素化的基础上慎用。

第六节　急性白血病

白血病（leukemia）是造血组织中某一血细胞系统过度增生，浸润到各组织和器官，从而引起一系列临床表现的恶性血液病。据调查，我国 < 10岁小儿白血病的发生率为3/10万～4/10万，在 < 15岁的恶性肿瘤患病构成的调查中约占35%；是我国最常见的小儿恶性肿瘤。男性发病率高于女性。急性白血病占90%～95%，慢性白血病仅占3%～5%。

【病因】　尚未完全明了，可能与下列因素有关。

（一）病毒因素　多年研究已证明属于RNA病毒的逆转录病毒（retrovirus，又称人类T细胞白血病病毒，HTLV）可引起人类T淋巴细胞白血病。其他病毒（如EB病毒）与白血病的关系也引起关注。

（二）物理和化学因素　电离辐射能引起白血病。小儿对电离辐射较为敏感，在曾经放射治疗胸腺肥大的小儿中，白血病发生率较正常小儿高10倍；妊娠妇女照射腹部后，其新生儿的白血病发病率比未经照射者高17.4倍。苯及其衍生物、氯霉素、保泰松、乙双吗啉和细胞毒药物等均可诱

发急性白血病。

（三）遗传素质 白血病不属遗传性疾病，但在家族中却可有多发性恶性肿瘤的情况；少数患儿可能患有其他遗传性疾病，如21-三体综合征、先天性睾丸发育不全症、先天性再生障碍性贫血伴有多发畸形（Fanconi贫血）、先天性远端毛细血管扩张性红斑症（Bloom综合征）以及严重联合免疫缺陷病等，这些疾病患儿的白血病发病率比一般小儿明显增高。此外，同卵孪生儿中一个患急性白血病，另一个患白血病的几率为20%，比双卵孪生儿的发病率高12倍。以上现象均提示白血病的发生与遗传素质有关。

【发病机制】 尚未完全明了，下列机制可能在白血病的发病中起重要作用。

（一）原癌基因的转化 人类和许多哺乳动物的染色体基因组中存在原癌基因（又称细胞癌基因），在正常情况时，其主要功能是参与调控细胞的增殖，分化和衰老死亡。当机体受到致癌因素的作用下，原癌基因可发生点突变、染色体重排或基因扩增，转化为癌基因，从而导致白血病的发生。

（二）抑癌基因畸变 近年研究发现正常人体内存在着抑癌基因，如RB、P53、P16、WT1等，当这些抑癌基因发生突变、缺失等变异时，失去其抑癌活性，造成癌细胞异常增殖而发病。

（三）细胞凋亡受抑 细胞凋亡是在基因调控下的一种细胞主动性自我消亡过程，是人体组织器官发育中细胞清除的正常途径。当细胞凋亡通路受到抑制或阻断时、细胞没有正常凋亡而继续增殖导致恶变。研究发现，急性白血病时抑制凋亡的基因（如Bcl-2、Bcl-XL等）常高表达，而促进凋亡的基因（如P53、Fas、Bax等）表达降低或出现突变；此外，特异染色体易位产生的融合基因也可抑制细胞凋亡（如M3中的PML/RARα融合基因）。由此可见，细胞凋亡受抑或阻断在白血病发病中起重要作用。

【分类和分型】 急性白血病的分类或分型对于诊断、治疗和提示预后都有一定意义。根据增生的白细胞种类的不同，可分为急性淋巴细胞白血病（急淋）和急性非淋巴细胞白血病（急非淋）两大类，前者约占小儿白血病的70%～85%。由于形态学（M）诊断的局限性，近年来强调需结合免疫学（I）、细胞遗传学（C）及分子生物学（M），即MICM综合分型，以指导治疗和提示预后。

（一）急性淋巴细胞白血病（ALL）

1. 形态学分型（FAB分型） 根据原淋巴细胞形态学的不同，分为3种类型：① L1型：以小细胞为主，其平均直径为6.6μm，核染色质均匀，核形规则，核仁很小，一个或无，胞浆少，胞浆空泡不明显；② L2型：以大细胞为主，大小不一，其平均直径为8.7μm，核染色质不均匀，核形不规则，核仁一个或数个，较大，胞浆量中等，胞浆空泡不定；③ L3型：以大细胞为主，细胞大小一致，核染色质细点状，均匀，核形规则，核仁一个或多个，胞浆量中等，胞浆空泡明显。上述3型中以L1型多见，占80%以上；L3型最少，占4%以下。

2. 免疫学分型 应用单克隆抗体检测淋巴细胞表面抗原标记，可了解淋巴细胞白血病细胞的来源和分化程度，对诊断、鉴别诊断、治疗和判断预后提供重要依据。一般可将急性淋巴细胞白血病分为T、B两大系列。

（1）T系急性淋巴细胞白血病（T-ALL）：约占小儿ALL的10%～15%。具有阳性的T淋巴细胞标志，如CD1、CD3、CD5、CD8和TdT（末端脱氧核糖核酸转换酶）阳性。

（2）B系急性淋巴细胞白血病（B-ALL）：约占小儿ALL的80%～90%。此型又分为3种亚型：①早期前B细胞型（early Pre B-ALL）：HLA-DR，CD79a，CD19和（或）CyCD22（胞浆CD22）阳性；SmIg（细胞膜表面免疫球蛋白），CyIg（胞浆免疫球蛋白）阴性；②前B细胞型（Pre B-ALL）：CyIg阳性；SmIg阴性；其他B系标志及HLA-DR阳性；③成熟B细胞型（B-ALL）SmIg阳性；CyIg阴性；其他B系标记及HLA-DR阳性。

（3）伴有髓系标志的ALL（My^+-ALL）：本型具有淋巴系的形态学特征，以淋巴系特异抗原为主但伴有个别、次要的髓系特异抗原标志，如CD13、CD33、CD14等阳性。

3. 细胞遗传学改变 急性淋巴细胞白血病的染色体畸变种类繁多，主要有：①染色体数目异

常，如≤45条的低二倍体，或≥47条的高二倍体；②染色体核型异常，如12号和21号染色体易位，即t（12；21）；t（9；22）及t（4；11）等。

4. 分子生物学分型　主要是AL发生及演化中的特异性基因：① Ig重链（IgH）基因重排；② T淋巴细胞受体基因（TCR）片段重排，如TCRγ、TCRδ等；③ AL表达的相关融合基因，如EFV6-CBFA2、BCR-ABL、MLL-AF4融合基因等。

5. 临床分型　中华医学会儿科学分会血液组（2006年5月修定的全国方案）根据国内外分型情况，已建议分为三型。

（1）高危型急性淋巴细胞白血病（HR-ALL）：具备下述1项或多项危险因素者。①< 12个月的婴儿白血病；②诊断时外周血白细胞计数≥ 100×10^9/L；③染色体核型为t（9；22）/BCR-ABL融合基因；t（4：11）/MLL-AF4融合基因；④泼尼松试验不良效应者（泼尼松每日60mg/m^2诱导7天，第8天外周血白血病细胞 > 1×10^9/L）；⑤初治诱导缓解治疗失败（标准化疗方案6周未获完全缓解）。

（2）中危型急性淋巴细胞白血病（MR-ALL）：具备以下任何1项或多项者，①年龄≥10岁；②诊断时外周血白细胞计数≥ 50×10^9/L；③诊断时已发生中枢神经系统白血病或睾丸白血病；④免疫学表型为T细胞白血病；⑤染色体数目为≤45的低二倍体，或t（12：21），t（9：22）核型以外的其他异常染色体核型，或t（4：11）以外的其他MLL基因重排。

（3）标危型急性淋巴细胞白血病（SR-ALL）：不具备上述任何一项危险因素。

（二）急性非淋巴细胞白血病（ANLL，又称AML）

1. FAB分型

（1）原粒细胞白血病未分化型（M_1）：骨髓中原粒细胞≥90%，早幼粒细胞很少，中幼粒以下各阶段细胞极少见，可见Auer小体。

（2）原粒细胞白血病部分分化型（M_2）：骨髓中原粒和早幼粒细胞共占50%以上，可见多少不一的中幼粒、晚幼粒和成熟粒细胞，可见Auer小体；M_2b型即以往命名的亚急性粒细胞白血病，骨髓中有较多的核、浆发育不平衡的中幼粒细胞。

（3）颗粒增多的早幼粒细胞白血病（M_3）：骨髓中颗粒增多的异常早幼粒细胞占30%以上，胞浆多少不一，胞浆中的颗粒形态分为粗大密集和细小密集两类，据此又可分为两型，即粗颗粒型（M_3a）和细颗粒型（M_3b）。

（4）粒-单核细胞白血病（M_4）：骨髓中幼稚的粒细胞和单核细胞同时增生，原始及幼稚粒细胞 > 20%；原始、幼稚单核和单核细胞≥20%；或原始、幼稚和成熟单核细胞 > 30%，原粒和早幼粒细胞 > 10%。除以上特点外，骨髓中异常嗜酸粒细胞增多。

（5）单核细胞白血病（M_5）：骨髓中以原始、幼稚单核细胞为主。可分为两型：①未分化型，原始单核细胞为主，> 80%；②部分分化型，骨髓中原始及幼稚单核细胞 > 30%，原始单核细胞 < 80%。

（6）红白血病（M_6）：骨髓中有核红细胞 > 50%，以原始及早幼红细胞为主，且常有巨幼样变；原粒及早幼粒细胞 > 30%。外周血可见幼红及幼粒细胞；粒细胞中可见Auer小体。

（7）急性巨核细胞白血病（M_7）：骨髓中原始巨核细胞 > 30%；外周血有原始巨核细胞。

2. 免疫学分型　急性非淋巴细胞M_1～M_5型可有CD33、CD13、CD14、CD15、MPO（抗髓过氧化物酶）等髓系标志中的1项或多项阳性，也可有CD34阳性。其中CD14多见于单核细胞系；M_6可见血型糖蛋白A阳性；M_7可见血小板膜抗原Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）阳性、（或）CD41、CD68阳性。

3. 细胞遗传学改变/和分子生物学分型

（1）染色体数目异常以亚二倍体为主，超二倍体较少；

（2）常见的核型改变有t（9：11）/MLL-AF9融合基因（常见于M5）；t（11：19）/ENL-MLL融合基因；t（8:21）/AML-ETO融合基因（M_2b的特异标记）；t（15:17）/PML-RARa融合基因（M_3

的特异标记）；inv16（多见于M_4EO）等。

4. 临床分型　中华医学会儿科学分会血液组（2006年11月）建议分为3型：

（1）低危AML（LR-AML）：指M_3，M_2b，M_4EO及其他伴inv16者。

（2）高危AML（HR-AML）：包括①诊断时年龄≤1岁；②诊断时WBC≥$100\times10^9/L$；③染色体核型-7；④MDS-AML；⑤标准方案一个疗程不缓解。

（3）中危AML（MR-AML）：非低危，又不具备高危因素者。其中，关于诊断时年龄≤1岁的临床分型归属已引起国内学者的争议；在国际上已有一些大型协作组把这一类型定为低危。

ANLL-BFM（Berlin-Frankfurt-Munster）协作组以临床表现和治疗反应为依据，只分为标危和高危两型：①标危：指M_3，M_4E_O、带Auer小体的M_1和M_2，同时诱导第15天骨髓原始细胞≤5%（M_3亚型除外）。②高危：除外标危的AML。

（三）特殊类型白血病　如多毛细胞白血病、浆细胞白血病、嗜酸粒细胞白血病等，在儿科均罕见。

【临床表现】　各型急性白血病的临床表现基本相同，主要表现如下。

（一）起病　大多较急，少数缓慢。早期症状有：面色苍白、精神不振、乏力、食欲低下，鼻衄或齿龈出血等；少数患儿以发热和类似风湿热的骨关节痛为首发症状。

（二）发热　多数患儿起病时有发热，热型不定，可低热、不规则发热、持续高热或弛张热，一般不伴寒战。发热原因之一是白血病性发热，多为低热且抗生素治疗无效；另一原因是感染，常见者为呼吸道炎症，齿龈炎，皮肤疖肿，肾盂肾炎、败血症等。

（三）贫血　出现较早，并随病情发展而加重，表现为苍白、虚弱无力、活动后气促等。贫血主要是由于骨髓造血干细胞受到抑制所致。

（四）出血　以皮肤和黏膜出血多见，表现为紫癜、瘀斑、鼻衄、齿龈出血，消化道出血和血尿。偶有颅内出血，为引起死亡的重要原因之一。出血的主要原因是由于骨髓被白血病细胞浸润，巨核细胞受抑制使血小板的生成减少。血小板还可有质的改变而致功能不足，从而加剧出血倾向。白血病细胞浸润肝脏，使肝功能受损，纤维蛋白原、凝血酶原和第Ⅴ因子等生成不足，亦与出血的发生有关。感染和白血病细胞浸润使毛细血管受损，血管通透性增加，也可导致出血倾向。此外，当并发弥散性血管内凝血时，出血症状更加明显。在各类型白血病中，以M_3型白血病的出血最为显著。

（五）白血病细胞浸润引起的症状和体征

1. 肝、脾、淋巴结肿大　白血病细胞浸润多发生于肝、脾而造成其肿大，这在急性淋巴细胞白血病尤其显著。肿大的肝、脾质软，表面光滑，可有压痛。全身浅表淋巴结轻度肿大，但多局限于颈部、颌下、腋下和腹股沟等处，其肿大程度以急性淋巴细胞白血病较为显著。有时因纵隔淋巴结肿大引起压迫症状而发生呛咳、呼吸困难和静脉回流受阻。

2. 骨和关节浸润　小儿骨髓多为红骨髓，易被白血病细胞侵犯，故患儿骨、关节疼痛较为常见。约25%患儿以四肢长骨、肩、膝、腕、踝等关节疼痛为首发症状，其中部分患儿呈游走性关节痛，局部红肿现象多不明显，并常伴有胸骨压痛。骨和关节痛多见于急性淋巴细胞白血病。骨痛的原因主要与骨髓腔内白血病细胞大量增生、压迫和破坏邻近骨质以及骨膜浸润有关。骨骼X线检查可见骨质疏松、溶解，骨骺端出现密度减低横带和骨膜下新骨形成等征象。

3. 中枢神经系统浸润　白血病细胞侵犯脑实质和（或）脑膜时即引起中枢神经系统白血病（central nervous system leukemia，CNSL）。由于近年联合化疗的进展，使患儿的寿命得以延长，但因多数化疗药物不能透过血脑屏障，故中枢神经系统便成为白血病细胞的“庇护所”，造成CNSL的发生率增高，这在急性淋巴细胞白血病尤其多见。浸润可发生于病程中任何时候，但多见于化疗后缓解期。它是导致急性白血病复发的主要原因。

常见症状为：颅内压增高，出现头痛、呕吐、嗜睡、视乳头水肿等；浸润脑膜时，可出现脑膜刺激征；浸润脑神经核或根时，可引起脑神经麻痹；脊髓浸润可引起横贯性损害而致截瘫。此外，

也可有惊厥，昏迷。检查脑脊液可以确诊：脑脊液色清或微浊，压力增高；细胞数 > 10×10^6/L，蛋白 > 0.45g/L；将脑脊液离心沉淀作涂片检查可发现白血病细胞。

4. 睾丸浸润　白血病细胞侵犯睾丸时即引起睾丸白血病（testic leukemia，TL），表现为局部肿大、触痛，阴囊皮肤可呈红黑色。由于化疗药物不易进入睾丸，在病情完全缓解时，该处白血病细胞仍存在，因而常成为导致白血病复发的另一重要原因。

5. 绿色瘤　是急性粒细胞白血病的一种特殊类型，白血病细胞浸润眶骨、颅骨、胸骨、肋骨或肝、肾、肌肉等，在局部呈块状隆起而形成绿色瘤。此瘤切面呈绿色，暴露于空气中绿色迅速消退，这种绿色素的性质尚未明确，可能是光紫质或胆绿蛋白的衍生物。绿色瘤偶由急性单核细胞白血病局部浸润形成。

6. 其他器官浸润　少数患儿有皮肤浸润，表现为丘疹、斑疹、结节或肿块；心脏浸润可引起心脏扩大、传导阻滞、心包积液和心力衰竭等；消化系统浸润可引起食欲不振、腹痛、腹泻、出血等；肾脏浸润可引起肾肿大、蛋白尿、血尿、管型尿等；齿龈和口腔黏膜浸润可引起局部肿胀和口腔溃疡，这在急性单核细胞白血病较为常见。

【辅助检查】　为确诊白血病和观察疗效的重要方法。

（一）血象　红细胞及血红蛋白均减少，大多为正细胞正血色素性贫血。网织红细胞数大多较低，少数正常；偶在外周血中见到有核红细胞。白细胞数增高者约占50%以上，其余正常或减少，但在整个病程中白细胞数可有增、减变化；白细胞分类示原始细胞和幼稚细胞占多数。血小板减少。

（二）骨髓象　骨髓检查是确立诊断和评定疗效的重要依据。典型的骨髓象为该类型白血病的原始及幼稚细胞极度增生；幼红细胞和巨核细胞减少。但有少数患儿的骨髓表现为增生低下，其预后和治疗均有特殊之处。

（三）组织化学染色　常用以下组织化学染色以协助鉴别细胞类型。

1. 过氧化酶　在早幼阶段以后的粒细胞为阳性；幼稚及成熟单核细胞为弱阳性；淋巴细胞和浆细胞均为阴性。各类型分化较低的原始细胞均为阴性。

2. 酸性磷酸酶　原始粒细胞大多为阴性，早幼粒以后各阶段粒细胞为阳性；原始淋巴细胞弱阳性，T细胞强阳性，B细胞阴性；原始和幼稚单核细胞强阳性。

3. 碱性磷酸酶　成熟粒细胞中此酶的活性在急性粒细胞白血病时明显降低，积分极低或为0；在急性淋巴细胞白血病时积分增加；在急性单核细胞白血病时积分大多正常。

4. 苏丹黑　此染色结果与过氧化酶染色的结果相似：原始及早幼粒细胞阳性；原淋巴细胞阴性；原单核细胞弱阳性。

5. 糖原　原始粒细胞为阴性，早幼粒细胞以后各阶段粒细胞为阳性；原始及幼稚淋巴细胞约半数为强阳性，余为阳性；原始及幼稚单核细胞多为阳性。

6. 非特异性酯酶（萘酚酯NASDA）　这是单核细胞的标记酶，幼稚单核细胞强阳性，原始粒细胞和早幼粒细胞以下各阶段细胞为阳性或弱阳性，原始淋巴细胞阴性或弱阳性。

（四）溶菌酶检查　血清中的溶菌酶主要来源于破碎的单核细胞和中性粒细胞，测定血清与尿液中溶菌酶的含量可以协助鉴别白血病细胞类型。正常人血清含量为4～20mg/L；尿液中不含此酶。在急性单核细胞白血病时，其血清及尿液的溶菌酶浓度明显增高；急性粒细胞白血病时中度增高；急性淋巴细胞白血病时则减少或正常。

【诊断和鉴别诊断】　典型病例根据临床表现、血象和骨髓象的改变即可作出诊断。发病早期症状不典型，特别是白细胞数正常或减少者，其血涂片不易找到幼稚白细胞时，可使诊断发生困难。须与以下疾病鉴别。

（一）再生障碍性贫血　本病血象呈全血细胞减少；肝、脾、淋巴结不肿大；骨髓有核细胞增生低下，无幼稚白细胞。

（二）传染性单核细胞增多症 本病肝、脾、淋巴结常肿大；白细胞数增高并出现异型淋巴细胞，易与急性淋巴细胞白血病混淆。但本病病程经过一般良好，血象多于1个月左右恢复正常；血清嗜异性凝集反应阳性；多数病例血清EB病毒DNA阳性，可血清EB病毒抗原IgM阳性；骨髓无白血病细胞形态学改变。

（三）类白血病反应 为造血系统对感染、中毒和溶血等刺激因素的一种“应激”反应，以外周血出现幼稚白细胞或/和白细胞数增高为特征。当原发疾病被控制后，血象即恢复正常。此外，根据：血小板数多正常；白细胞中有中毒性改变，如中毒颗粒和空泡形成；中性粒细胞碱性磷酸酶积分显著增高等，可与白血病区别。

（四）风湿性关节炎 有发热、关节疼痛症状者易与风湿性关节炎混淆，须注意鉴别。

【治疗】 急性白血病的治疗主要是以化疗为主的综合疗法，其原则是：要早期诊断、早期治疗；应严格区分患儿的白血病类型，按照类型选用不同的化疗药物和相应的药物剂量联合治疗；采用早期连续适度化疗和分阶段长期规范治疗的方针。同时要早期防治中枢神经系统白血病和睾丸白血病，化疗的同时给予积极的支持治疗。ALL者于完全缓解后予维持治疗，总治疗时间为2.5～3.5年；ANLL者则为高强度短疗程的化疗，不需维持治疗；总治疗时间约为6～8个月。

（一）支持疗法

1. 防治感染 在化疗阶段，保护性环境隔离对降低院内交叉感染具有较好效果。用抗生素预防细菌性感染，可减少感染性并发症。并发细菌性感染时，应首选强力的抗生素以控制病情，根据不同致病菌和药敏试验结果选用有效的抗生素治疗。并发真菌感染者，可选用抗真菌药物如二性霉素B、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净等治疗；并发病毒感染者可用阿昔洛韦（acyclovir）或更昔洛韦（ganciclovir）治疗；怀疑并发卡氏囊虫肺炎者，应及早采用复方新诺明治疗。

2. 输血和成分输血 明显贫血者可输给红细胞；因血小板减少而致出血者，可输浓缩血小板。有条件时可酌情静脉输注丙种球蛋白。

3. 集落刺激因子 化疗期间如骨髓抑制明显者，可予以G-CSF、GM-CSF等集落刺激因子。

4. 防治高尿酸血症 在化疗早期，由于大量白血病细胞破坏分解而引起高尿酸血症，导致尿酸结石梗阻、少尿或急性肾功能衰竭，故应注意“水化和利尿”。为预防高尿酸血症，可口服别嘌呤醇（allopurinol）。

5. 其他 在治疗过程中，要增加营养。有发热、出血时应卧床休息。要注意口腔卫生，防止感染和黏膜糜烂。并发播散性血管内凝血时，可用肝素等治疗。

（二）化学药物治疗 目的是杀灭白血病细胞，解除白血病细胞浸润引起的症状，使病情缓解、以至治愈。常用药物剂量、用法和作用参见表15-8。急性白血病的化疗通常按下述次序分阶段进行。

1. 诱导治疗 诱导缓解治疗是患儿能否长期无病生存的关键。在MICM分型结合治疗反应等确定临床分型的前提下，选择合适的化疗强度，是现代诱导治疗小儿白血病的理念。柔红霉素（DNR）和左旋门冬酰胺酶（L-ASP）是提高急性淋巴细胞白血病（ALL）完全缓解率和长期生存率的两个重要药物，故大多数ALL诱导缓解方案均为包含这两种药物的联合化疗，如VDLP等。而阿糖胞苷（Ara-c）则对治疗急性非淋巴细胞白血病至关重要。M3型常选用全反式维A酸（ATAR）或三氧化二砷（AS_2O_3）进行“诱导分化”治疗。

2. 巩固治疗 强力的巩固治疗是在缓解状态下最大限度地杀灭微小残留白血病（minimal residual disease，MRD）的有力措施，可有效地防止早期复发，并使在尽可能少的MRD状况下进行维持治疗。ALL一般首选环磷酰胺（C）、Ara-c（A）及6-巯基嘌呤（M），即CAM联合治疗方案；ANLL常选用有效的原诱导方案1～2个疗程。

3. 预防髓外白血病 由于大多数药物不能进入中枢神经系统、睾丸等部位，如果不积极预防髓外白血病，则CNSL在3年化疗期间的发生率可高达50%～70%；TL的发生率在男孩中亦可有5%～30%。CNSL和TL均会导致骨髓复发、治疗失败，因此有效的髓外白血病的预防是白血病特

表15-8 小儿急性白血病化疗药物简介

药物	主要作用	给药途径	剂量和用法	毒性作用
泼尼松（Pred）	溶解淋巴细胞	口服	每日40～60mg/m^{2}分3次	类Cushing综合征，高血压，骨质稀疏
地塞米松（Dex）	同上	口服	每日6～10mg/m^{2}分3次	同上
环磷酰胺（CTX）	抑制DNA合成，使细胞停止在分裂期，阻止进入S期	口服静注	每日2～3mg/kg，每日1次，200～400mg/m^2，每周1次	骨髓抑制，肝损害，口腔溃疡，脱发，出血性膀炎
甲氨蝶呤（MTX）	抗叶酸代谢物，抑制叶酸辅酶，抑制DNA的合成	口服肌注或静注鞘内	每次15～25mg/m^2，每日1次同上，每周1～2次每次10mg/m^2，隔天或1周1次	骨髓抑制，肝损害，口腔、胃肠道溃疡，恶心呕吐，巨幼红样变
巯嘌呤（6MP）	抑制嘌呤合成使DNA和RNA的合成受抑制	口服	每次50～90mg/m^2，每日1次	骨髓抑制，肝损害
硫鸟嘌呤（6TG）	同6MP	口服	每次75mg/m^2，每日1次	同6MP
阿糖胞苷（Ara-c）	抗嘧啶代谢，抑制DNA合成，作用于S期	静滴或肌注鞘注	每日100～200mg/m^2，分二次每次30mg/m^2，隔日或每周1次	骨髓抑制，脱发，口腔溃疡，恶心呕吐
长春新碱（VCR）	抑制DNA合成，阻滞细胞分裂	静注	每次1.5～2mg/m^2，每周1次	周围神经炎，脱发
柔红霉素（DNR）	抑制DNA和RNA的合成	静滴	每次30～40mg/m^2，每日1次，共2～4次	骨髓抑制，心脏损害，局部刺激，恶心、呕吐
阿霉素（ADM）	抑制DNA和RNA的合成	静注	每次40mg/m^2，每日1次，共3天	骨髓抑制，心脏毒性，脱发，胃肠反应
阿克拉霉素（ACM-B）	抑制核酸合成	静滴	每次0.4mg/m^2，每日1次，共10～15天	骨髓抑制，心、肝、肾毒性，胰腺炎，过敏反应
去甲氧柔红霉素（IDA）	抑制DNA合成	静滴	每次10mg/m^2，每日1次，共用2天	骨髓抑制，心脏毒性，肝损害，恶心、呕吐
米托蒽醌（MIT）	与DNA结合抑制核酸合成	静滴	5～12mg/m^2	骨髓抑制、心肌损害、呕吐、腹泻等
门冬酰胺酶（ASP）	溶解淋巴细胞，分解细胞内、外门冬酰胺	静滴	每日0.6万～1万IU/m^2，隔日1次，共6～10次	过敏反应，肝损害、出血，胰腺炎，氮质血症、糖尿，低血浆蛋白
三尖杉酯碱（H）	抑制蛋白质合成，水解门冬酰胺	静滴	每次4～6mg/m^2，每日1次，共5～7天	骨髓抑制，心脏损害，恶心
依托泊苷（VP16）	抑制DNA和RNA合成	静滴	每次100～150mg/m^2，每日1次，共用2～3天	骨髓抑制，肝肾损害，恶心，呕吐
替尼泊苷（VM26）	破坏DNA，阻断G_0和M期	静滴	同VP16	同VP16
胺苯嘧啶（AMS）	阻滞DNA合成	静滴	每次75～90mg/m^2，每日1次，共用7天；或每次120mg/m^2，每日1次，共5天	骨髓抑制，肝损害，脱发，黏膜炎，恶心，呕吐
全反式维A酸（ATRT）	诱导分化剂，与PML/RARa融合基因结合	口服	每日30～60mg/m^2，分2～3次口服	维A酸综合征
三氧化二砷（AS_2O_3）	下调BCL-2基因表达，诱导细胞分化和促进凋亡	静滴	每日0.2～0.25mg/m^2	消化道症状，皮肤色素沉着，关节肌肉酸痛，肝脾功能损害

*剂量和用法随方案而不同

别是急性淋巴细胞白血病患儿获得长期生存的关键之一。ALL通常首选大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙（HDMTX+CF）方案，配合甲氨蝶呤（MTX）、Ara-c和地塞米松（Dex）三联药物鞘内注射治疗。

4. 维持治疗和加强治疗　为了巩固疗效、达到长期缓解或治愈的目的，ALL应在上述疗程后进行维持治疗或/和加强治疗：对ALL一般主张用6-巯基嘌呤（6-MP）+MTX维持治疗；国内方案强调维持期间定期用原诱导缓解方案或其他方案强化，但I-BFM（international Berlin-Frankfurt-Munster）方案则采用一直维持治疗74-77周的策略，总疗程2.5～3年；ANLL常选用几个有效方案序贯治疗，研究已经证实：ANLL的维持治疗不能降低复发率，故总疗程为6～8个月。

（三）中枢神经系统白血病的防治　CNSL是造成白血病复发或者死亡的重要原因之一，在治疗过程中一定要重视CNSL的防治。

1. 预防性治疗　常用方法有以下3种，依据白血病的类型和病情选择应用。

（1）三联鞘内注射法（IT）：常用甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松3种药物联合鞘内注射，剂量见表15-9。不同类型白血病的用法稍有不同，参阅各型的治疗部分。

表15-9　不同年龄三联鞘注药物剂量（每次mg）

年龄（月）	MTX	Ara-c	Dex
＜12	5	12	2
12～23	7.5	15	2
24～35	10	25	5
≥36	12.5	35	5

（2）大剂量甲氨蝶呤-四氢叶酸钙（HDMTX-CF）疗法：只用于急淋，每10～14天为1疗程。每疗程MTX剂量为2～5g/m^2（剂量根据分型而定），其中1/10～1/5量（＜500mg）作为突击量，在30分钟内快速静脉滴入，余量于23.5小时内匀速滴入；突击量MTX滴入后0.5～2小时内行三联鞘内注射1次；于开始滴注MTX后36小时进行第一次CF解救，剂量为每次15mg/m^2，首剂静脉注射，以后每6小时口服或肌肉注射，共6～8次。＞3g/m^{2}者应常规监测血浆MTX浓度，以调整CF用量和次数；无监测者MTX不宜＞3g/m^2，但HR型或IR的T细胞型者远期复发的可能性增加。HDMTX治疗前、后3天口服碳酸氢钠1.0g，每日3次，并在治疗当天给5%碳酸氢钠3～5ml/kg静脉滴注，使尿pH＞7.0；用HDMXT当天及后3天需水化治疗，每日液体总量3000ml/m^2。在用HDMTX同时，每天口服6-MP 25mg/m^2。

（3）颅脑放射治疗：颅脑放射治疗适用于：＞3岁的的高危ALL，诊断时白细胞数＞100×10^9/L、或有t（9；22）或t（4；11）核型异常、或有CNSL、或因种种原因不宜HDMTX-CF治疗者。通常在完全缓解后6个月时进行，放射总剂量为18Gy，分15次于3周内完成；或总剂量为12Gy，分10次于2周内完成。

2. 中枢神经系统白血病的治疗　初诊时已发生CNSL者，照常进行诱导治疗，同时给予三联鞘内注射，第1周3次，第2和第3周各2次，第4周1次，共8次。一般在鞘内注射化疗2～3次后CSF常转为阴性。在完成诱导缓解、巩固、髓外白血病防治和早期强化后，作颅脑放射治疗，剂量同上。颅脑放疗后不再用HDMTX-CF治疗，但三联鞘内注射必须每8周1次，直到治疗终止。完全缓解后在维持巩固期发生CNSL者，也可按上述方法进行，但在完成第5次三联鞘注后，必须作全身强化治疗以免骨髓复发，常用早期强化治疗的VDLDex和VP16+Ara-C方案各一疗程，然后继续完成余下的3次鞘内注射。紧接全身强化治疗之后应作颅脑放射治疗。此后每8周三联鞘内注射1次，直到终止治疗。

（四）睾丸白血病（TL）治疗　初诊时已发生TL者，先诱导治疗到完全缓解，双侧TL者作双

侧睾丸放射治疗，总剂量为24～30Gy，分6～8天完成；单侧者可行切除术，亦可作双侧睾丸放射治疗（无单侧放疗）；与此同时继续进行巩固、髓外白血病防治和早期强化治疗。在缓解维持治疗期发生TL者，按上法予以治疗，紧接着用VDLDex和VP16+Ara-C方案各一疗程。

（五）造血干细胞移植（hemotopoietc stem cell transplantation，HSCT） 联合化疗是目前根治大多数ALL和部分ANLL的首选方法。鉴于HSCT是一种高风险（移植相关合并症及死亡），高投入（经济承受力）的医疗手段，即使移植成功，仍存在着复发的可能性。因此，要严格掌握移植时机：①高危型（HR）ALL首次缓解后；中危型（MR）或者标危型（SR）ALL化疗期间复发，经重新化疗第2次缓解；②除外M_3，M_2b，M_4EO的ANLL第1次完全缓解；③M_3治疗1年后融合基因仍持续阳性，且复发者。

【预后】 近十年来由于化疗方法的不断改进，急性淋巴细胞白血病已不再被认为是“不治之症”，5年无病生存率达75%～88%；急性非淋巴细胞白血病的初治完全缓解率亦已达到80%，5年无病生存率约40%～60%。

【附】 造血干细胞移植和常用化疗方法举例

一、造血干细胞移植

造血干细胞移植（HSCT）是指通过化疗或/和放疗“摧毁”患儿的造血或免疫功能后，提供新的自体/异体造血干细胞，重建正常的造血和免疫功能，从而达到治愈某些疾病的一种临床治疗技术。

HSCT除了应用于白血病的治疗外，其他适应证有：①恶性肿瘤；②再生障碍性贫血；③免疫缺陷病；④遗传性疾病，如重型珠蛋白生成障碍性贫血、粘多糖病、糖原累积病、戈谢病等。现将HSCT的基本知识简介如下：

（一）造血干细胞的来源 造血干细胞的来源有骨髓、外周血和脐带血等，分别称为骨髓移植（BMT）、外周血造血干细胞移植（PBSCT）和脐带血造血干细胞移植（UBSCT）。

（二）分类 根据造血干细胞的基因来源分为：①同基因造血干细胞移植（syngeneic HSCT）：即供者和受体之间的基因完全相同；同卵孪生儿间的基因才会完全相同（异卵孪生儿的基因仅25%相同），因其基因相同，故容易植入且很少发生排斥反应；②异基因造血干细胞移植（allogeneic HSCT）：此类供者和受体的基因不完全相同，又分为血缘相关供者（如同胞、父母及其他亲属）和非血缘相关供者（非亲属）二类，因供者来源相对较易，是目前研究和应用最多的一种；③自体干细胞移植（autologous HSCT）：造血干细胞取自病人本身，具有容易植入和不产生排斥反应的优点，但恶性疾病移植后容易发生原恶性病复发，这是因为此类移植有可能存在残留恶性肿瘤细胞及缺乏异基因移植的抗恶性肿瘤作用。

（三）供者的选择 首选HLA配型完全相合且有血缘相关的供者，其次是有血缘关系的HLA不完全相合者，随移植技术的提高，无血缘关系供者的移植成功率不断提高，应用也越来越多。

（四）受者准备 包括：①全环境保护（TEP），对预防感染至关重要，因此应住空气层流病房；②预防感染如病灶清除、口服不吸收抗生素及必要的预防感染药物等；③检查心、肺、肝、肾功能等。

（五）预处理 是指移植前14天（d-14）到移植时（d0）给予患者化学药物治疗及放射治疗，其主要目的是：①使受者免疫功能减少或消失同时骨髓细胞龛（niches）腾空，以利于造血干细胞的植入；②对白血病和其他恶性肿瘤有杀灭恶性肿瘤作用。因此，预处理方案对造血干细胞的植入至关重要。

（六）造血干细胞采集、储存和输注 输入足够数量的造血干细胞也是植入成功的关键，因此要注意供体选择、采集和储存技术。造血干细胞可即采即输，亦可采集后超低温保存（常用－180℃液氮保存）备用。

（七）移植感染防治 除上述受者准备外，移植过程感染防治同等重要。移植早期（1个月以内）感染有细菌性感染（败血病和局部感染）、霉菌感染、病毒感染等；移植中期（1～3个月）的感染以CMV感染、腺病毒、单纯疱疹病毒感染等较常见；晚期（3个月以后）感染主要有带状疱疹病毒和肝炎病毒感染等；应及时发现并予恰当处理。

（八）移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD） GVHD是造血干细胞移植的主要并发症和造成死亡的重要原因。急性GVHD（a GVHD）在100天内发生，所累及的靶器官主要是皮肤、肠道和肝脏，偶有侵犯关节，是否侵犯呼吸道和内分泌腺还不肯定。慢性GVHD（c GVHD）一般发生在100天以后，偶有47天即发生的报道，累及的靶器官广泛，常见有皮肤、口腔、肝脏、眼、食管和上呼吸道，特别是鼻窦；少见的有小肠、肌肉、肺和关节。对GVHD应及时做好预防和治疗。

（九）骨髓移植其他并发症 早期并发症有：①肝脏，主要有肝静脉闭塞病（HVOD），输血后肝炎及其他原因所致的肝损害；②泌尿系统，急性肾功能损害、出血性膀胱炎、肾脏感染、溶血尿毒症综合征、抗利尿激素分泌不适当综合征及代谢性肾脏并发症（急性肿瘤溶解综合征）；③中枢神经系统，白质脑病、中枢感染、脑出血、药物性中枢系统病变等；④消化系统，有口腔黏膜溃疡、恶心呕吐等。晚期并发症较广泛，可累及各个系统，主要有间质性肺炎和眼部病变等。此外，强烈化疗和放疗可发生移植后继发性恶性肿瘤。

（十）血制品输注和营养的支持 在受者骨髓完全抑制期间应及时输注红细胞和血小板。移植过程因强烈化疗及放疗等可造成严重营养障碍，应予经口或静脉营养。

通常在移植后28天时患者外周血粒细胞计数仍未稳定于0.2×10^9/L以上时称之为移植失败，是直接危及患者生命的严重合并症。

二、常用化疗方法举例

（一）高危急性淋巴细胞白血病的化疗

1. 诱导治疗　例如VDLP方案4周：VCR1.5 mg/m^2（每次最大量不超过2mg）静脉注射，每周1次，共4次；DNR30mg/m^2，快速静脉滴注，第8～10天（d8～d10，下同），共3次；L-Asp 5000～10000U /m^2，静脉滴注或肌肉注射，从d9开始隔日1次，共8次；Pred d1～d28，每日60mg/m^2，分3次口服，d29开始每2日减半量，1周内减停。

2. 巩固治疗　在诱导治疗28天达完全缓解时，宜在d29～d32开始巩固治疗。例如CAM方案：CTX 800～1000mg/m^2，于d1快速静脉滴注（注意水化和保持尿碱性）；Ara-C 1g/m^2，d2～d4，每12小时静脉滴注1次，共6次；6-MP每日50mg/m^2，d1～d7，晚间1次口服。

3. 髓外白血病预防性治疗　①三联鞘内注射：于诱导治疗第1日先用Ara-C+Dex 1次；此后三联鞘注射（剂量见表15-9）于d8、d15、d22，共3次；早期强化治疗末1次；②HDMTX-CF疗法：常于巩固治疗休息1～3周后开始，如中性粒细胞绝对计数（ANC）> 1.5×10^9/L，白细胞计数≥3.0×10^9/L，肝、肾功能无异常时则应尽早开始。每10天1疗程，共3个疗程。剂量和方法同前述；③颅脑放射治疗：适应证、剂量和方法同前述。

4. 早期强化治疗　例如VDLDex方案：VCR、DNR均于d1、d8各一次，剂量同前；L-Asp 5000～10000U/m^2，于d2、d4、d6、d8，共4次；Dex每日8mg/m^2，d1～d14，第3周减停。休息1～2周，接VP16+Ara-C方案：VP16300mg/m^{2}静脉滴注，然后继续滴注Ara-C 300mg/m^2，于d1、d4、d7，共3次。

5. 维持和加强治疗　①维持治疗：6-MP+MTX：6-MP每日75mg/m^2，夜间睡前顿服，共21次；MTX每次20～30mg/m^2，肌肉注射或口服，每周1次，连用3周；接着VDex 1周（剂量同前）；如此重复序贯用药，遇强化治疗暂停；②加强治疗：自维持治疗期起，每年第3、第9个月各用COADex方案治疗1疗程（CTX为600mg/m^2，Ara-C100mg/m^2，VCR和Dex剂量和用法同前）；每年第6个月

用VDLDex方案（用法同早期强化治疗）；每年第12个月用VM26或VP16+Ara-C1疗程（同早期强化治疗）；③ HDMTX-CF治疗和三联鞘内注射：未作颅脑放射治疗者，从维持治疗第2个月开始，每3个月1次HDMTX-CF，共8次，然后每3个月三联鞘内注射1次。已作颅脑放射治疗者，只能采用三联鞘注射，每12周1次直至终止治疗；④总疗程：自维持治疗算起，女孩为3年，男孩为3.5年。

（二）标危型急性淋巴细胞白血病化疗

基本同高危急性淋巴细胞白血病，但DNR在诱导治疗时减为2次；在髓外白血病预防中，一般不用放疗；加强治疗为每年强化1次，第1、第3年末选用VDLDex，第2年末选用VP16+Ara-C。

总疗程自维持治疗算起，女孩2年半，男孩3年。

急性淋巴细胞白血病的治疗经过总结于表15-10。

表15-10 常用急性淋巴细胞白血病化疗方案

	诱导缓解	巩固治疗	髓外白血病预防	早期强化	维持治疗	强化治疗	疗程
SR-ALL	VDLP4周	CAM 1周	HDMTX-CF 每10天一疗程×3次	VDLDex 2周 +VP16 + Ara-c	MTX+6MP	VDLDex（第1，3年末1次）VP16+Ara-c（第2年末1次）	女：2.5年 男：3年
HR-ALL	同上，但D用3次	同上	同上或放疗	同上	同上	COADex（每年第3，第9个月）VDLDex（每年第6个月）VM26+Ara-c(每年第12个）	女：3年 男：3.5年

注：三联鞘内注射在诱导期间每周一次、维持期间每3个月一次

（三）急性非淋巴细胞白血病M_3型除外的治疗

1. 诱导治疗　①DA方案：DNR每日30～40mg/m²，静脉滴注，每日1次，d1～d3；Ara-C每日150～200mg/m²静脉滴注或肌肉注射，分2次（q12h），d1～d7；②DEA方案：DNR和Ara-C同上；VP16（或VM26）每日100～150mg/m²，静脉滴注，每日1次，d5～d7；③MAE方案：MIT10mg/ m²，静脉滴注，每日1次，d1～d3；Ara-C 75mg/m²，皮下注射，q12h，d1-d7；VP16 150mg/m²，静脉滴注，d5～d7。

2. 缓解后治疗　①巩固治疗：采用原有效的诱导方案1～2个疗程，常选用DA、DAE、MAE 、COAP、CAM中3个有效方案作序贯治疗。或选用根治性强化治疗，例如HD Ara-C+ DNR（或）VP16方案：Ara-C每12小时静脉滴注1次，每次2mg/m²，d4～d6；DNR每日30mg/m²，每日静脉滴注1次，d1～d2；当DNR累积量＞360mg/m²时，改为VP16每日100mg/m²静脉滴注，d1、d3。疗程间歇3～5周，共用4～6个疗程后终止治疗；②中枢白血病治疗：用三联鞘内注射，诱导期每周2次，完全缓解后每3～6月1次。

（四）M_3型的治疗

M_3型是ANLL的特殊类型，常选用全反式维A酸（ATRA）或三氧化二砷（AS_2O_3）进行“诱导分化”治疗，待缓解后予维持治疗。

1. 诱导分化　ATRA每日30～60mg/m²，分2～3次口服，约30～60天可获缓解。ATRA的主要副作用有维A酸综合征、高白细胞综合征、高组氨综合征和颅内压增高。或选用AS_2O_3每日0.2～0.25mg/kg，静脉滴注（3～4小时），每日一次，连续28天为一疗程，间歇5～7天。多数1个疗程可获缓解。主要副作用有消化道症状、皮肤色素沉着、颜面下肢水肿、关节肌肉酸痛、肝肾功能损害等。

2. 维持治疗　CR后予联合强化疗，常选用以下方案：①化疗：DA、HA、VP16+Ara-C（或

IDA+Ara-C）方案轮换化疗，以6-MP+MTX维持治疗；②化疗与ATRA（或As_2O_3）交替应用：即化疗1～2个疗程后再应用1～2个月ATRA（或As_2O_3）。

第七节　郎格罕细胞组织细胞增生症

郎格罕细胞组织细胞增生症（Langerhans cell histocytosis，LCH）曾称为组织细胞增生症X（histocytosis，HX），是一组病因不明、临床表现多样、多发于小儿的一组反应性增殖性疾病，男多于女。根据临床主要表现将本症分为三型：勒-雪病（Letterer-Siwe disease，LS）、韩-薛-柯病（Hand-Schuller-Christian disease，HSC）和骨嗜酸细胞肉芽肿（eosinophilic granuloma of bone，EGB），但各型之间临床表现又可相互重叠而出现中间型。其共同的组织学特点是郎格罕细胞增生、浸润，并伴有嗜酸细胞、单核-巨噬细胞和淋巴细胞等不同程度的增生。国际组织细胞协会写作组（WGHS）将郎格罕细胞组织细胞增生症归为组织细胞增生症Ⅰ类，以便与嗜血性淋巴组织细胞增生症（Ⅱ类）及恶性组织细胞病和急性单核细胞白血病（Ⅲ类）相区别。

【病因】　病因未明，目前多认为是一组与免疫功能异常有关的反应性增殖性疾病，可能与抑制性T细胞缺陷有关。

【病理】　病灶可为单一性，亦可多发性。EGB仅限于骨；LS和HSC可同时侵犯多个器官，其中以肺、肝、淋巴结、骨骼、皮肤、垂体等处病变最为显著。病变部位原有组织结构因出血、坏死而遭到破坏，同一病变器官同时出现增生、纤维化或坏死等不同阶段的病灶。尸检材料观察同一病人的不同器官，或同一器官的不同部位，其组织学改变不同。显微镜下除组织细胞外，还可见到嗜酸细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、多核巨细胞和充脂性组织细胞（即泡沫细胞）等，但不见分化极差的恶性组织细胞。病变久者可见大量充脂性组织细胞和嗜酸细胞，形成肉芽肿。各种病理改变中，最具特征性的是增生的郎格罕细胞（LC）：直径约13μm，表达CD1a；胞核不规则（弯曲如咖啡豆样），有核裂或分叶，核仁明显；胞浆呈均匀粉色，电镜下胞浆内含分散的呈网球拍状或棒状的细胞器，称为Bribeck颗粒。

【临床表现】　由于受累器官、部位以及年龄的不同，临床表现有较大差异。一般年龄愈小，病情愈重；随年龄增长而病变愈局限，症状也愈轻。传统分为三型，已不能满足临床需要，现根据有关资料分如下五型：

（一）勒-雪病　多在婴儿期发病，起病急，病情重，病变广泛，以软组织器官损害为主，可侵犯全身多个系统器官；以发热、皮疹、肝脾淋巴结肿大为主要特征。

1. 发热　热型不规则，高热与中毒症状不一致。

2. 皮疹　出现较早，多分布于躯干、头皮发际部，四肢较少；为红色或棕黄色斑丘疹，继而呈出血性，亦可呈湿疹样、脂溢性皮疹，以后结痂，脱痂后留有白斑或色素沉着。各期皮疹可同时存在，常成批发生。

3. 肝、脾和淋巴结肿大　肝、脾呈中、重度肿大，脾大较为明显；常有肝功能异常和黄疸；多有淋巴结肿大。

4. 呼吸道症状　常有咳嗽、气促、青紫，但肺部体征不明显。可合并肺大泡或自发性气胸等。可有喘憋症状，甚至导致呼吸衰竭而死亡。

5. 其他　中耳炎、贫血、腹泻、营养不良等。

（二）韩-薛-柯病　多见于2～4岁，5岁后减少。起病缓慢，骨和软组织器官均可损害。以骨质缺损、突眼和尿崩为主要特征。

1. 骨质缺损　最早、最常见为颅骨缺损，病变开始为头皮组织表面隆起，硬而有轻压痛；病变蚀穿颅骨外板后肿物变软，触之有波动感，缺损边缘锐利、分界清楚；此后肿物渐被吸收，局部凹陷。除颅骨外，可见下颌骨破坏，牙齿松动、脱落，齿槽脓肿等；骨盆、脊椎、肋骨、肩胛骨和乳

突等亦常受累。

2. 突眼　由于眶骨破坏而表现为眼球凸出和眼睑下垂，多为单侧。

3. 尿崩　为垂体和下丘脑组织受浸润所致，个别患儿可见蝶鞍破坏。

4. 其他　可有孤立、稀疏的黄色丘疹，呈黄色瘤状；久病者可导致发育迟缓。

（三）骨嗜酸细胞肉芽肿　见于各年龄组，但于4～7岁发病为多；起病缓慢。病变仅限于骨骼，一般无软组织和器官损害。骨骼破坏多为单发病灶，病变局部肿胀而微痛，无红热，有时可见病理性骨折。任何骨均可受累，但以扁平骨较多见，颅骨最常见，下颌骨、四肢骨、骨盆骨和脊椎等亦常受累。椎骨受累可出现脊髓压迫症状。多发病灶者可伴有发热、厌食、体重减轻等；偶有肺嗜酸细胞肉芽肿。

（四）混合型　发病年龄多于1～2岁起病，其临床表现相当于勒-雪病和韩-柯病的联合表现：主要为发热、贫血、耳溢脓、肺部浸润、肝脾肿大等；重者除有LS的典型皮疹和肺部改变外，同时又具有HSC的尿崩、突眼和骨质缺损；轻者可无皮疹或皮疹不典型，但多有骨骼破坏。

（五）单一器官损害型　各年龄组都有报道，可单独发生于肺、肝、脾、淋巴结、皮肤等器官，而不伴其他器官损害。临床表现取决于所累及的器官和损害的程度。

【辅助检查】

（一）血常规　LS患者常呈不同程度的贫血；白细胞数正常或增多；血小板数正常或减少。HSC血象改变较LS少而轻。EGB多无血象变化。

（二）骨髓检查　骨髓增生正常或活跃，分类大多数呈三系正常，少数呈增生性贫血，偶见巨核细胞减少；10%～15%患者骨髓可见组织细胞增多。

（三）X线检查　对诊断很有帮助，不少病例系由X线检查最先发现。

1. 胸部　肺部是最易受累的器官之一。典型改变为肺野透亮度减低呈毛玻璃状，两肺弥散的网状或网点状阴影，或在网点状基础上有局限或弥散的颗粒阴影，须与粟粒性结核鉴别。严重者可见弥散性小囊肿、肺气肿、气胸、纵隔气肿或皮下气肿等。婴幼儿常见胸腺肿大。

2. 骨骼　病变部位呈虫蚀样改变至巨大缺损，为溶骨性凿穿样损害，形状不规则，呈圆或椭圆形。脊椎多表现为椎体破坏，偶见椎旁脓肿。下颌骨浸润时牙槽硬板及支持骨破坏，出现漂浮齿征象。

（三）病理检查　可作皮疹印片和病灶活检，如有上述病理改变，是诊断的重要依据。皮疹压片法检查操作简便，病人痛苦小，阳性率高。有条件时应作电镜检查，可找到LC。免疫组化发现CD31/S-100、CD1a、CD40/CD40和趋化因子CCR6及其配体CCL20/MIP3$_\alpha$表达增加。

【诊断】　凡原因不明的发热，皮疹，贫血，耳溢脓，反复肺部感染，肝、脾、淋巴结肿大，眼球凸出，尿崩，颅骨缺损，头部肿物等均应疑及本病。诊断需临床、X线和病理三方面结合。病理检查是本病诊断最可靠的依据，尤其是电镜下找到Birbeck颗粒的LC，结合临床即可确诊。1987年国际组织细胞协会写作组订出了病理诊断标准如下：

1. 初诊　压片、皮肤活检、淋巴结、肿物穿刺或手术标本发现组织细胞浸润。

2. 诊断　初诊的基础上，且具下述4项指标的2项或2项以上指标：①ATP酶阳性；②CD31/100阳性表达；③α-D甘露糖酶阳性；④花生凝集素结合试验阳性。

3. 确诊　电镜在病变细胞内发现Birbeck颗粒和/或CD1a抗原阳性。

1987年Lavin和Osband根据影响预后的三大因素，即发病年龄、受累器官数目及有无功能损害将本病分为4级，对指导治疗、判断预后有较大的意义，详见表15-11。

该分级方法对器官功能损害作如下评定：肝功能有下列1项异常者：①低蛋白血症，总蛋白＜55g/L或白蛋白＜25g/L；②胆红素＞25.7μmol/L（1.5mg/dl）；③水肿或腹水。呼吸功能在无感染的情况下，有下列1项损害者：呼吸困难、发绀、胸水或气胸等。造血功能损害，出现下列1项异常者：血红蛋白＜100g/L（除外缺铁性贫血），白细胞＜4×10^9/L和血小板＜100×10^9/L。

表15-11 LCH的临床评分及分级

项目	类别	评分	总分	分级
年龄	＞2岁	0分	0分	Ⅰ级
	＜2岁	1分	1分	Ⅱ级
受累器官	＜4个	0分		
	≥4个	1分	2分	Ⅲ级
器官功能损害	无	0分		
	有	1分	3分	Ⅳ级

【治疗】 由于本病变化多样、轻重悬殊，治疗方案应根据临床分型和分级而定。

（一）药物治疗 近年来，由于化学药物等综合治疗措施进展，本病，尤其是重症患者的预后大为改观。由于本病不是恶性细胞浸润，目前多不主张强化疗方案，以避免严重的毒副反应。

1. 化学治疗 常用的药物有泼尼松、长春新碱、足叶乙甙（VP-16）、环磷酰胺等。①VP方案：泼尼松，每日40～60mg/m^{2}口服，每次1.5～2mg/m^2，每周静脉注射1次，一般用8～10周。VP方案可使多数Ⅰ级或Ⅱ级患者获得缓解；②VCP方案为上述方案加环磷酰胺（CTX），每次200mg/m^2，静脉滴注，每周1次，共6～8周；③VEP方案（是近年来主张采用的方案）：VP同上，足叶乙甙150mg/m^2，静脉滴注，连用3天，每3～4周为1疗程，共用2～6个疗程。维持治疗可用6-MP和MTX，或定期原方案。总疗程根据病情而定，轻者半年，重者可长达2年。

2. 免疫治疗 病情严重的Ⅲ～Ⅳ级病儿，在化疗的同时，可加用胸腺肽1～2mg/次，肌肉注射，隔日1次。亦可试用α-干扰素和环孢菌素A，对于减少化疗的毒副反应，改善免疫功能有一定作用。

3. 其他 对于单纯骨损害者，可试用吲哚美辛（indomethacin），每日1～2.5mg/kg，平均疗程6周，有一定的疗效。尿崩症可用鞣酸加压素或去氨加压素（DDAVP）治疗。

（二）放射治疗 小剂量（4-6Gy）局部照射可控制局限性损害，也适于病变广泛或病变部位不能手术者。

（三）手术治疗 局部EGB可手术刮除。＜5岁者可采用手术加化疗，或单用化疗。

（四）其他 控制感染，加强支持治疗。

【预后】 本病预后与发病年龄、受累器官多少、器官功能损害及初期治疗反应有关。年龄愈小，受累器官愈多，预后愈差；年龄＞5岁，单纯骨损害者多可自愈；肺、肝、脾、骨髓等受侵犯且对初期治疗反应较差者预后差；皮肤、骨骼受侵犯时预后较好。痊愈病儿中少数可有尿崩、智力低下、发育迟缓、颌骨发育不良等后遗症。

第八节 噬血细胞综合征

噬血细胞综合征（hemophagocytic syndrome）又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH），或称噬血细胞性网状细胞增生症（hemophagocytic reticulosis），是一组由多种病因诱发细胞因子“瀑布”释放，组织病理学以组织细胞增生伴随其吞噬各种造血细胞为特征的综合征。其临床特点是持续高热，伴肝脾、淋巴结肿大，肝脏严重受损，全血细胞减少，血管内凝血功能异常；可伴中枢神经系统病变。

【病因】 HLH按病因可分为遗传性和继发性两大类。遗传性与基因缺陷或免疫缺陷有关，继发性与后天感染或肿瘤等有关。

遗传性HLH：①家族性HLH，由穿孔素基因、MNC13D及STX11等基因缺陷所致；②免疫缺陷相关性噬血综合征，如Chediak Higashi综合征、Griscelli综合征，性连锁淋巴细胞增生综合征。

继发性HLH：①感染相关性噬血细胞综合征，大多有病毒感染所致，最常见的是EB病毒，也可由细菌、真菌、支原体、原虫感染所致；②自身免疫性疾病相关性噬血综合征，如幼年特发性关

节炎、系统性红斑狼疮等疾病；③恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征，如淋巴瘤。

【发病机制】　在免疫缺陷的基础上，由于感染、肿瘤及坏死组织细胞等抗原的诱发，导致机体大量释放细胞因子，进而激活单核／巨噬细胞，后者吞噬血液循环中的粒细胞、红细胞或／和血小板，并损伤多个重要脏器如：肝、脑等。

HLH免疫功能紊乱主要表现为细胞毒性T淋巴细胞和单核/巨噬细胞增殖活化，而自然杀伤细胞功能减低或缺乏。$CD8^+$ T淋巴细胞广泛活化，可产生大量的炎性细胞因子，如肿瘤坏死因子-α、白介素-1、白介素-6和γ-干扰素等大量释放，刺激巨噬细胞增殖、活化；巨噬细胞又释放大量的促炎性细胞因子，促使炎性细胞因子成“瀑布式”爆发，大量的炎性细胞因子可造成各种组织或/和器官损伤，产生临床症状。

【病理】　网状内皮系统可发现来源于骨髓单核/巨噬细胞的噬血细胞,该噬血细胞能吞噬形态、结构完整的白细胞、(有核)红细胞或血小板。受累器官常为脾、肝、淋巴结、骨髓、中枢神经系统，也可见于甲状腺、胸腺、肺、心脏、小肠、肾脏和胰腺等器官。

【临床表现】　发病年龄与病因相关，一般好发于婴幼儿，1岁以内占70%。2岁前发病者多为家族性HLH，而8岁后发病者多为继发性HLH。

1. 发热　早期多表现为持续发热，自然病情者其发热时间常大于7天，最高体温大于38.5℃，可伴一过性皮疹。

2. 肝、脾和淋巴结肿大　肝、脾和淋巴结呈进行性肿大，脾肿大明显，并出现肝功能异常和黄疸。

3. 出血　由于血小板减少、纤维蛋白原降低和肝功能损害，本征常有出血症状，表现为皮肤出血点、瘀斑、紫癜、鼻出血、消化道出血及其他内脏出血。

4. 肺部感染　肺部淋巴细胞及巨噬细胞浸润所致，呈间质性肺炎表现。

5. 中枢神经系统病变　中枢神经系统的病变多在病程晚期出现，小数病例亦可早期发生。表现为神经兴奋性增高、前囟饱满、颈强直、肌张力增强或降低、抽搐等，亦可有脑神经麻痹、共济失调、偏瘫或全瘫、失明、意识障碍、颅内压增高等。

【辅助检查】

（一）血常规　早期即可全血细胞或二系血细胞减少。一般情况下，以血小板减少为明显，红细胞减少次之，白细胞减少的程度较轻。病情持续≥2周者，可发展为严重的“三系”减少。

（二）骨髓检查　骨髓早期可呈增生活跃、或者增生低下；光学显微镜下找到噬血细胞是其特点；但在疾病早期噬血细胞现象可不明显，常表现为反应性增生骨髓象，疾病晚期骨髓增生程度低下。

（三）血液生化　甘油三酯升高，低密度脂蛋白升高，而高密度脂蛋白降低；肝功能异常，谷丙转氨酶和胆红素升高，白蛋白降低；血清铁蛋白升高，低钠血症。

（四）凝血功能　纤维蛋白原降低，活化部分凝血酶时间及凝血酶原时间延长。

（五）免疫学检查　T淋巴细胞功能缺陷，自然杀伤细胞活性降低或缺如；可溶性CD25、白介素-6、白介素-10、γ-干扰素等均升高。可溶性CD25的正常水平与年龄相关，在婴幼儿期可溶性CD25水平最高，在青少年及成年人中其水平较低。

（六）脑脊液　脑脊液压力升高，细胞数轻度增加，为（5～20）$\times 10^6$/L，以淋巴细胞为主，蛋白升高。但也有神经系统症状明显而脑脊液正常者。

（七）影像学检查　X线胸片可显示有间质性肺浸润，头颅CT或MRI检查可发现异常，其改变表现为陈旧性或活动性感染灶、脱髓鞘、出血、萎缩、水肿、钙化。

【诊断】　2004年国际组织细胞学协会提出该病的诊断指南，详见表15-12。其中诊断家族性HLH时要求必须符合HLH-2004的诊断条件，并且有阳性家族史，父母近亲婚配为支持诊断的条件。

【治疗】　绝大多数病例病情进展非常迅速，死亡率高。诊断后应立即开始治疗；有些未达到诊断标准的病例，可在密切观察病情的同时给予诊断性治疗。治疗方法包括化学疗法（化疗）、支持疗法和造血干细胞移植。

表15-12 噬血细胞的诊断指南（HLH-2004）

符合以下标准中一项可诊断为噬血细胞综合征
1. 分子生物学诊断符合噬血细胞综合征
2. 符合以下诊断标准8条中的5条
（1）发热；
（2）脾肿大；
（3）外周血细胞减少，累及2个或2个以上系统；小儿时期血红蛋白（Hb）< 90g/L，新生儿期Hb < 100g/L；血小板 < 100×10^9/L；中性粒细胞 < 1×10^9/L；
（4）高甘油三酯血症（空腹甘油三酯≥3mmol/L）和（或）低纤维蛋白原血症（纤维蛋白原≤1.5g/L）；
（5）骨髓、脾或淋巴结找到噬血细胞，无恶性肿瘤的证据；
（6）自然杀伤细胞的活性降低或完全缺如；
（7）血清铁蛋白 > 500μg/L；
（8）可溶性CD25（白介素-2受体）≥ 2400U/ml

（一）化学疗法 化学治疗药物主要包括地塞米松、足叶乙甙（VP16）、甲氨蝶呤（MTX）、环孢素A。化学治疗分诱导缓解阶段（第1～8周）和维持治疗阶段（第9～52周），疗程共52周。

1. 诱导缓解 ①地塞米松：每日10mg/m^2 × 2周，每2周减半量，第7周每日1.25mg/m^2，第8周减停；②足叶乙甙：150mg/m^2，治疗开始的头两周每周2次 ×2周，以后每周1次 ×6周，共8周；③环孢素A：每日4-6mg /kg，使血药浓度维持在150～300μg/dl，直至第52周结束；④甲氨蝶呤：鞘内注射，每3～6周1次，共4次。

2. 维持治疗 ①足叶乙甙：150mg/ m^2，每2周1次，第52周结束；②地塞米松：每日10mg/m^2，每2周连用3天，第52周结束；③环孢素A：每日4～6mg /kg，维持血药浓度同诱导治疗阶段，直至第52周结束。

对于初发患儿、有中枢神经系统症状者及复发者均需行脑脊液检查以及头颅MRI检查，治疗过程中至少每4周复查脑脊液1次。

（二）支持疗法

1. 积极防治感染，包括抗细菌、病毒、真菌等。每4周1次静脉注射丙种球蛋白（0.5g/kg），可提高患儿的抗感染能力及“中和”炎性细胞因子，从而减轻细胞因子损伤各脏器。

2. 输血支持治疗，输注血浆、血小板、浓缩红细胞等予对症支持治疗，补充凝血因子，防治弥漫性血管内凝血。

3. 营养支持，补充能量，纠正酸碱失衡及电解质紊乱。

（三）造血干细胞移植

造血干细胞移植是治疗HLH的重要手段，其适应证为：

1. 家族性HLH于诱导缓解后。

2. HLH诱导缓解治疗8周后仍未达到缓解者，继续进行巩固治疗直至造血干细胞移植。

3. HLH停药后复发者，应重新进行诱导缓解及巩固治疗直至造血干细胞移植。

【预后】 家族性HLH患儿的自然病情进展非常迅速，存活期一般仅2个月，需行造血干细胞移植才有治愈的希望。继发性HLH的预后取决于治疗原发病的疗效。

（方建培）

第十六章　神经肌肉系统疾病

第一节　小儿神经系统解剖生理特点及检查方法

一、小儿神经系统解剖生理特点

在小儿生长发育过程中，神经系统发育最早，而且速度亦快。胎儿的中枢神经系统由胚胎时期的神经管形成，周围神经系统的发育有不同的来源，但主要来自神经嵴。小儿的脑实质生长较快，新生儿脑的平均重量约为370克，相当于体重的1/8～1/9，6个月时即达700克左右，1岁时约达900克，成人脑重约为1500克，相当于体重的1/35～1/40。新生儿大脑已有主要的沟回，但较成人浅；皮质较薄，细胞分化不成熟，树突少，3岁时细胞分化基本成熟，8岁时已接近成人。胎儿10～18周是神经元进行增殖的旺盛时期，增殖的神经细胞分别移行到大脑皮层、基底神经节和小脑。出生时大脑皮层已具有6层结构，皮质各层细胞的发育遵循着一个由内向外的规律，即最早迁移并成熟的神经细胞位于最深部，最晚迁移并成熟的则居于最浅层。如果致病因素影响了神经细胞的增殖、移行、凋亡等过程，就会导致脑发育畸形。小儿出生后，大脑皮层的神经细胞数目不再增加，以后的变化主要是神经细胞体积的增大、树突的增多、髓鞘的形成和功能的日趋成熟。

神经传导系统的发育是从胎儿第7个月开始的，神经纤维逐渐从白质深入到皮层，但到出生时数目还很少，生后则迅速增加。至婴幼儿时期，神经纤维外层髓鞘的形成还不完善。髓鞘的形成时间在神经系统各部位也不相同，脊髓神经是在胎儿4个月时开始的，3岁时完成髓鞘化；锥体束在胎儿5～6个月开始至生后2岁完成；皮层的髓鞘化则最晚。故婴幼儿时期，外界刺激引起的神经冲动传入大脑时，速度慢，易于泛化，且不易在大脑皮层内形成明显的兴奋灶。

新生儿的皮层下中枢如丘脑、苍白球在功能上已较成熟，但大脑皮层及新纹状体发育尚未成熟，故出生时的活动主要由皮层下中枢调节，以后脑实质逐渐增长成熟，转变为主要由大脑皮层调节。脑干在出生时已发育较好，呼吸、循环、吞咽等维持生命之中枢功能已发育成熟。脊髓在出生时已具备功能，重约2～6g，2岁时构造已接近成人。脊髓下端在新生儿期位于第二腰椎下缘，4岁时上移至第一腰椎，故做腰椎穿刺选择穿刺部位时要注意年龄特点。小脑在胎儿期发育较差，生后6个月达生长高峰，生后1年小脑外颗粒层的细胞仍在继续增殖，生后15个月，小脑大小已接近成人。

小儿大脑富含蛋白质，而类脂质、磷脂和脑苷脂的含量较少。蛋白质占婴儿脑组织的46%，成人为27%；类脂质在婴儿为33%，成人为66.5%。小儿的脑正处于生长发育时期，故对营养成分和氧的需要量较大，在基础状态下，小儿脑的耗氧量为全身耗氧量的50%，而成人仅为20%。

正常小儿生后即有觅食、吸吮、吞咽、拥抱、握持等反射，其中有些无条件反射如觅食、吸吮、拥抱、握持等应随年龄增长而消失，否则将影响动作发育。小儿3～4个月内Kernig征阳性，2岁以内Babinski征阳性均可为正常生理现象。

二、小儿神经系统查体方法

小儿神经系统检查的主要内容与成人大致相同，但由于小儿神经系统正处于生长发育阶段，不同年龄的正常标准不一样，检查方法也有其特点，而且小儿有时难以合作，检查顺序也应灵活掌握。

（一）一般检查

1. 意识和精神状态　需根据患儿对外界的反应状况来判断其是否有意识障碍。意识障碍的轻重程度可分为嗜睡、意识模糊、昏迷（浅昏迷和深昏迷）等。精神状态要注意有无烦躁不安、激惹、谵妄、迟钝、抑郁、幻觉及定向障碍等。

2. 皮肤　许多先天性神经系统疾病常合并有皮肤异常，如脑面血管瘤病（Sturge-Weber综合征），在一侧面部三叉神经分布区可见红色血管瘤；结节性硬化症（tuberous sclerosis）可见到躯干或四肢皮肤的色素脱失斑，幼儿期后常出现面部血管纤维瘤；神经纤维瘤病（neurofibromatosis）可见浅棕色的皮肤咖啡牛奶斑（cafe-au-lait spots）。

3. 头颅　首先要观察头颅的外形及大小。狭而长的“舟状头”见于矢状缝早闭；宽而短的扁平头见于冠状缝早闭；各颅缝均早闭则形成塔头畸形。小儿出生时头围约34cm，生后前半年内每月约增加1.5cm，后半年每月约增加0.5cm，1岁时头围约46cm，2岁时48cm，5岁时50cm，15岁时接近成人头围，约54～58cm。还要注意头皮静脉是否怒张，头部有无肿物及瘢痕。头颅触诊要注意前囟门的大小和紧张度、颅缝的状况等。囟门过小或早闭见于小头畸形；囟门迟闭或过大见于佝偻病、脑积水等；前囟饱满或隆起提示颅内压增高，前囟凹陷见于脱水等。生后6个月不容易再摸到颅缝，若颅内压增高可使颅缝裂开，叩诊时可呈“破壶音”（Macewen征阳性）。颅透照检查适用于婴幼儿，当硬膜下积液时，透光范围增大，如有脑穿通畸形或重度脑积水时，照一侧时对侧也透光。

4. 五官　许多神经系统疾病可合并五官的发育畸形，如小眼球、白内障见于先天性风疹或弓形体感染，眼距宽可见于21-三体综合征、克汀病，耳大可见于脆性X染色体综合征，舌大而厚见于克汀病、黏多糖病等。

5. 脊柱　应注意有无畸形、异常弯曲、强直，有无叩击痛，有无脊柱裂、脊膜膨出、皮毛窦等。

（二）颅神经检查

1. 嗅神经　检查时利用牙膏、香精等气味，通过患儿表情观察有无反应，不可用刺激三叉神经的物品，如氨水、浓酒精、胡椒、樟脑等。

2. 视神经　主要检查视觉、视力、视野和眼底。正常儿出生后即有视觉，检查小婴儿的视觉可用移动的光或色泽鲜艳的物品。年长儿可用视力表检查视力，年幼儿的视力可用图画视力表或小的实物放在不同的距离进行检查。检查视野年长儿可用视野计，年幼儿童可用对面检查法，5～6个月的婴儿，可用两个颜色、大小相同的物品，从小儿背后缓缓地移动到小儿视野内，左右移动的方向和速度要尽量一致，若小儿视野正常就会先朝一个物体看去，面露笑容，然后再去看另一个，同时用手去抓。如果多次试验小儿只看一侧物体，可能对侧视野缺损。眼底检查对于神经系统疾病的诊断也有重要意义，注意视乳头、视神经以及视网膜有无异常。检查眼底时应注意小儿特点，正常婴儿视乳头由于小血管发育不完善，颜色稍苍白，不可误认为视神经萎缩。

3. 动眼、滑车、外展神经　此三对颅神经支配眼球的运动及瞳孔反射，检查时应使小儿头不转动，眼球随医生的手指或玩具向上下左右各方向注视，观察有无运动受限，注意眼球位置，有无斜视、复视、眼震、眼睑下垂等。检查瞳孔时应注意其大小、形状、是否对称及对光反应等。

4. 三叉神经　运动纤维支配咀嚼肌，当瘫痪时，做咀嚼运动时扪不到咀嚼肌收缩；三叉神经运动纤维受刺激时，咀嚼肌强直，出现牙关紧闭。三叉神经感觉纤维司面部感觉，可用大头针和细棉条分别测试面部两侧的痛、触觉，并做上下、内外的比较。角膜反射检查可了解三叉神经感觉支是否受损。

5. 面神经　观察鼻唇沟深浅及面部表情，注意皱眉、闭眼、露齿、微笑、哭闹时左右是否对称。周围性面神经麻痹时，患侧上下部面肌全部瘫痪，该侧眼睑不能闭合、鼻唇沟变浅、口角歪斜等。中枢性面神经麻痹时，只表现为病变对侧下部面肌麻痹，如口角歪斜、鼻唇沟变浅，而眼裂大小无改变。

6. 听神经　检查听力可观察患儿对声音、语言和耳语的反应，较大儿童可用音叉鉴别是传导性

耳聋还是神经性耳聋。检查前庭功能，可做旋转试验或冷水试验。年长儿可用转椅，婴幼儿可持其腋下平举旋转；冷水试验是在外耳道注冷水2～4ml。正常儿做上述试验时可引发眼震，前庭神经或脑干病变时，不能引起眼震，前庭器官或前庭神经兴奋性增强时，眼震持续时间延长。

7. 舌咽、迷走神经　此二神经损害时表现为吞咽困难、声音嘶哑，检查时可发现咽后壁感觉减退或消失。一侧舌咽、迷走神经麻痹时可见该侧软腭腭弓较低，悬雍垂偏向健侧，发"阿"音时，病侧软腭不能上提或运动减弱。在急性延髓病变导致舌咽、迷走及舌下神经麻痹时，咽反射消失，并可有呼吸及循环功能障碍，称为球麻痹（bulbar palsy）。当病变在大脑或脑干上段时，如果双侧锥体束受累，也有吞咽、软腭及舌的运动障碍，但咽反射不消失，下颌反射亢进，此时称为假性球麻痹（pseudobulbar palsy）。二者在临床上应注意鉴别。

8. 副神经　主要支配斜方肌和胸锁乳突肌，可通过耸肩、转头检查其功能。

9. 舌下神经　应注意观察舌静止时的位置，有无萎缩、肌束震颤，伸舌是否居中等。舌下神经麻痹时，伸舌偏向麻痹侧，如果是周围性舌下神经麻痹，常伴舌肌萎缩和肌束震颤。

（三）运动功能检查

1. 肌容积　应注意有无肌萎缩或肥大，萎缩多见于下运动神经元损伤，腓肠肌假性肥大多见于Duchenne型肌营养不良。

2. 肌张力　可用手触摸肌肉以判断在静止状态时肌肉的紧张度，或在肢体放松的情况下做被动的伸屈、旋前旋后、内收外展等运动以感其阻力。小婴儿肌张力可通过内收肌角、腘窝角、足跟碰耳试验、足背屈角、围巾征等观察。

3. 肌力　令患儿对抗阻力向各个可能的方向运动，从四肢远端向近端逐一检查各关节，两侧对比，注意各部位肌力。肌力大致可分为6级。0级：完全瘫痪，即令患儿用力时，肌肉无收缩；1级：可见到或触到肌肉收缩，但未见肢体移动；2级：有主动运动，但不能抵抗地心引力；3级：有主动运动，且能对抗地心引力，但不能对抗人为阻力；4级：能对抗地心引力及人为阻力，但力量稍弱；5级：正常。

4. 共济运动　首先观察小儿持物、玩耍、行走时动作是否协调，然后可做如下检查：①鼻-指-鼻试验：小儿与检查者对坐，令其用食指端触自己的鼻尖，然后指检查者的食指，再指自己的鼻尖，反复进行，观察有无震颤，动作是否准确；②指鼻试验：先让小儿伸直前臂，再令其用食指端触鼻尖，反复进行，两侧比较，睁眼闭眼皆试；③跟膝胫试验：小儿仰卧，抬高一腿，将足跟准确地落在对侧膝盖上，然后沿胫骨向下移动，观察动作是否准确；④Romberg征：嘱小儿双足并拢站立，双手向前平伸，注意睁眼闭眼时站立是否平稳，如摇摆跌倒则为阳性。

5. 姿势和步态　观察卧、坐、立、走的姿势是否正常。检查步态时要注意有无摇晃不稳或蹒跚步态、痉挛性步态、剪刀式步态、"鸭步"等。

6. 不自主运动　观察有无不自主运动，如舞蹈样运动、手足徐动、扭转痉挛、抽动等。

（四）感觉功能检查　检查各种不同的感觉，并注意两侧对比。较大儿童尽可能地取得患儿合作，婴幼儿则难于准确判断，可根据患儿对刺激的反应估计。

1. 浅感觉　①痛觉检查：用针尖轻刺皮肤，让患儿回答有无痛感或根据患儿表情判断；②触觉检查：用细棉条轻拭皮肤；③温度觉：可用装有冷水或热水的试管测试。

2. 深感觉　①位置觉：移动患儿的指或趾关节，让其回答是否移动及移动的方向；②震动觉：用音叉柄放在骨突起部，测试有无震动感。

3. 皮层（综合）感觉　令患儿闭目，用手辨别物体的大小、形状、轻重等。

（五）神经反射　正常小儿的生理反射有两类，一是终生存在的反射（浅反射及腱反射），另一类为小儿时期暂时存在的反射。小儿浅反射、深反射及病理反射的检查方法基本同成人。现将婴儿特有的反射简介如下。

1. 觅食反射（rooting reflex）　轻触小婴儿口角或面颊部，小儿将头转向刺激侧，唇撅起。正常

小儿生后即有，4～7个月消失。

2. 吸吮反射（sucking reflex） 用干净的橡皮奶头或小指尖放入小儿口内，引起小儿口唇及舌的吸吮动作。此反射生后即有，4～7个月消失。

3. 握持反射（palmer grasping reflex） 用手指从尺侧进入小儿手心，小儿手指屈曲握住检查者的手指。此反射生后即有，2～3个月后消失。

4. 拥抱反射（Moro reflex） 小儿仰卧，检查者拉小儿双手使肩部略微离开检查台面（头并未离开台面）时，突然将手抽出，小儿表现为上肢先伸直、外展；再屈曲内收，呈拥抱状，有时伴啼哭。正常新生儿生后即有，4～5个月后消失。

5. 颈肢反射 又称颈强直反射（neck tonic reflex）。小儿仰卧位，将其头转向一侧90°，表现为与颜面同侧的上下肢伸直，对侧上下肢屈曲。此反射生后即存在，3～4个月消失。

6. 交叉伸展反射（crossed extension reflex） 小儿仰卧位，检查者握住小儿一侧膝部使下肢伸直，按压或敲打此侧足底，可见到另一侧下肢屈曲、内收，然后伸直，检查时应注意两侧动作是否对称。新生儿期有此反射，2个月后减弱，6个月后仍存在应视为异常。

7. 降落伞反射（parachute reflex） 托住小儿胸腹部呈俯卧悬空位，将小儿突然向前下方冲一下，此时小儿上肢立即伸开，稍外展，手指张开，好像阻止下跌的动作。此反射生后6～9个月出现，终生存在。

（六）脑膜刺激征

1. 颈强直 病儿仰卧，检查者一手托住病儿枕部，向前屈曲颈部，正常时无抵抗感，阳性时颈部屈曲受阻，下颌不能抵胸部。

2. Kernig征 病儿仰卧，将一侧下肢的髋关节及膝关节均屈曲成直角，然后抬高其小腿，正常膝关节伸展角大于135°，如有抵抗不能上举时为阳性。

3. Brudzinski征 病儿仰卧，检查者以手托起枕部，将头前屈，此时若膝关节有屈曲动作则为阳性。

三、小儿神经系统辅助检查

小儿神经系统的辅助检查内容很多，如脑电图、肌电图、脑干诱发电位、颅脑超声、X线平片、CT、MRI、核素扫描以及脑脊液检查等，这里仅简单介绍几种。

（一）脑脊液检查 通过腰椎穿刺取得脑脊液标本进行常规检查、细胞学、病原学、酶学、免疫球蛋白、乳酸盐、C反应蛋白检查等，对神经系统疾病特别是神经系统感染有重要诊断和鉴别诊断意义。

（二）脑电图（electroencephalography，EEG） 小儿脑电图正常与异常的标准，与成人相比都有较大差异，且描记的技术要求要高。脑电图检查对许多功能性疾病和器质性疾病都有一定的诊断价值，特别是对癫痫的诊断和分型意义更大。常见的痫性放电波包括棘波（spike wave）、尖波（sharp wave）、棘慢综合波（spike and wave complex）、尖慢综合波（sharp and wave complex）、多棘慢综合波（polyspike and slow wave）以及阵发性或暴发性慢节律（slow wave burst）等。脑电图检查技术包括常规脑电图、动态脑电图和录像脑电监测（Video-EEG）等。动态脑电图可以连续记录24小时以上，增加阳性率；同时根据病儿家属记录的发作情况和时间，可以找出临床发作与脑电图的关系，以利诊断。Video-EEG不仅可监测到脑电图，而且还可同时看到病儿的发作情况，从而可为排除非癫痫性发作，确定癫痫的诊断及类型，提供准确而可靠的依据。

（三）肌电图及脑干诱发电位

1. 肌电图（EMG） 帮助判断被测肌肉有无损害和损害性质（神经源性或肌源性）。神经传导速度（NCV）可了解被测周围神经有无损害、损害性质（髓鞘或轴索损害）和严重程度。

2. 诱发电位 分别经听觉、视觉和躯体感觉通路，刺激中枢神经诱发相应传导通路的反应电位。

包括：

（1）脑干听觉诱发电位（BAEP）：以耳机声刺激诱发。因不受镇静剂、睡眠和意识障碍等因素的影响，可用于包括新生儿在内任何不合作儿童的听力筛测，以及昏迷患儿脑干功能评价。

（2）视觉诱发电位（VEP）：以图像视觉刺激（patterned stimuli）诱发称PVEP，可分别检出单眼视网膜、视神经、视交叉、视交叉后和枕叶视皮质间视通路各段的损害。婴儿不能专心注视图像，可改闪光刺激诱发，称FVEP，但特异性较差。

（3）体感诱发电位（SEP）：以脉冲电流刺激肢体混合神经，沿体表记录感觉传入通路反应电位。脊神经根、脊髓和脑内病变者可出现异常。

（四）CT检查（computed tomography） 在CT的整个检查过程中，患儿必须保持不动，否则会产生运动伪影，或根本无法检查，因此检查不合作的婴幼儿应于检查前给予适量镇静药物。在增强扫描时，应在检查前一天做碘过敏试验，或用非离子型碘水造影剂，以防各种不良反应。CT可以显示不同层面脑组织、脑室、脑池等结构的形态、广泛用于小儿神经系统疾病的诊断，但对脑组织的分辨率不如MRI高，且对颅后窝、脊髓等部位疾病的诊断还有不足之处。CT在小儿神经系统疾病的主要适应证是：①先天性脑发育异常：如无脑畸形、空洞脑、脑裂畸形、脑回发育不全、胼胝体发育不全、Dandy-Walker综合征、结节性硬化（图16-1）等；②先天性或后天性、交通性或阻塞性脑积水；③颅内感染：能及时发现颅内感染引起的低密度、脑软化、脑萎缩、硬膜下积液（图16-2）、脑积水等；④缺氧缺血性脑病（HIE）；⑤脑血管病：如脑梗死、颅内出血（图16-3）等；⑥颅内占位病变：如颅内肿瘤、脓肿、脑囊虫病等；⑦颅脑外伤；⑧脑变性疾病；⑨其他：如各种原因引起的颅内钙化、脱髓鞘、脑组织坏死等。尽管CT检查现仍广泛应用，但对患儿的放射损害不可忽视，因此在有条件的医院，尽量选用磁共振检查。



图16-1　结节性硬化（男，8岁，颅脑CT）

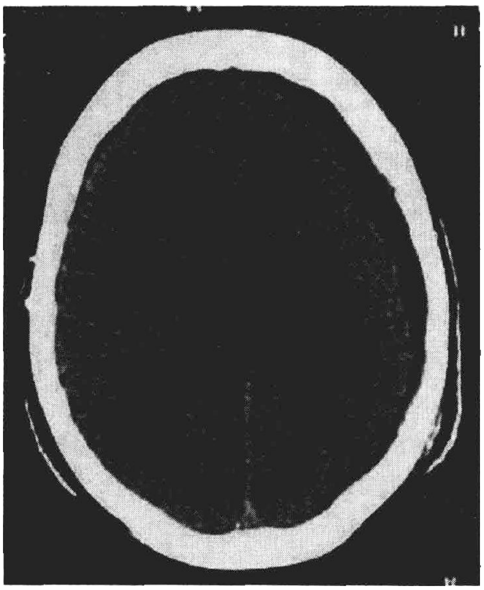


图16-2　硬膜下积液（男，9个月，颅脑CT）

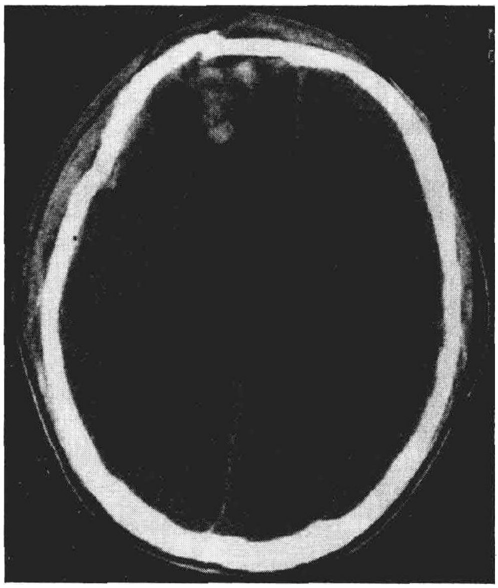


图16-3　外伤后颅内出血（男，10岁，颅脑CT）

（五）磁共振检查 磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）是根据物理学中磁共振现象的原理而发展起来的一种新的检查方法。其优点是分辨率高、无放射线、不被骨质所阻挡，对颅后窝病变、中线结构病变、脊髓病变等都能显示清晰，能够清楚的分辨灰质、白质（图16-4，图16-5，图16-6）。不足之处是成像速度慢，易漏诊脑内钙化灶等。MRI能显示大多数病变及其组织学特征，但仍有部分病变互相重叠或不能确定，需做增强扫描。此外颅内磁共振血管造影（MRA）对血管病变有较大的诊断价值。

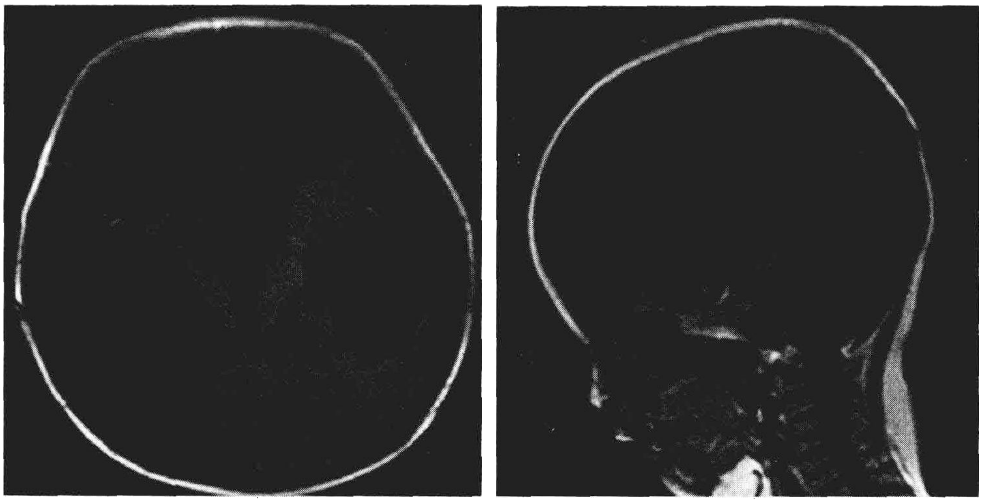


图16-4 梗阻性脑积水（男，6个月，颅脑MRI）

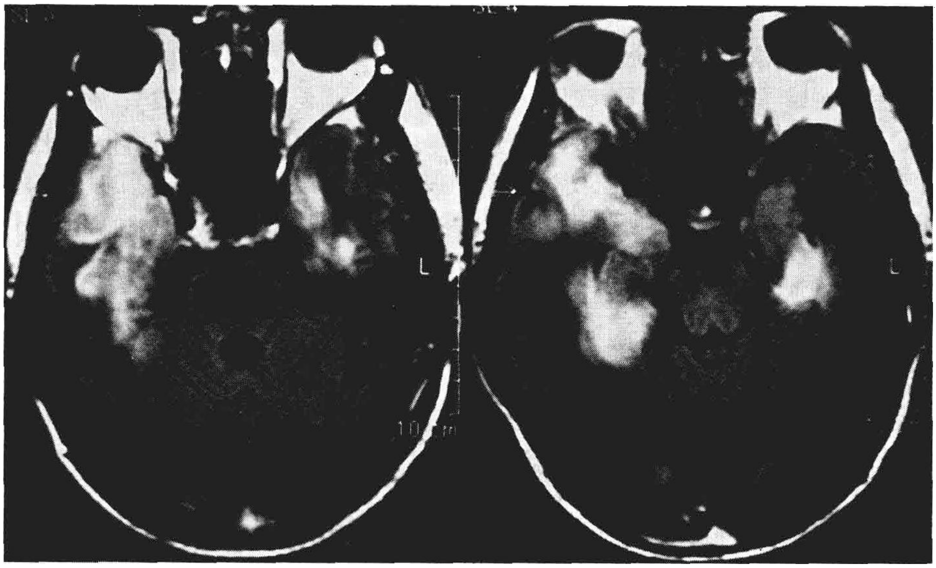


图16-5 单纯疱疹性脑炎（女，8岁，颅脑MRI）

（六）数字减影血管造影（digital subtraction angiography，DSA） 这是通过计算机程序把血管造影片上的骨与软组织影消除，仅突出血管的一种新的摄影技术。主要用于脑血管疾病（如脑动脉炎、脑梗死、脑血管畸形等）的诊断（图16-7），也可用于颅内占位性疾病的诊断。

（七）放射性核素发射体层成像（emission computed tomography，ECT） 这是在核医学的示踪技术和计算机断层基础上发展起来的医学检查手段。ECT根据探测放射性示踪剂所用的种类，又分为单光子发射体层成像（single photon emission computed tomography，SPECT）与正电子发射体层成像（positron emission tomography，PET）两种。SPECT扫描主要是通过测定放射性示踪剂的吸收或滞留，定量或半定量评价大脑血流改变及代谢状况的一种放射成像方法。PET扫描主要通

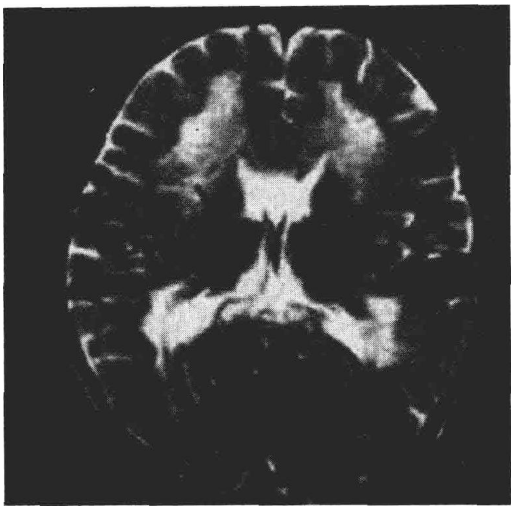


图16-6 脑白质营养不良（男，11岁，颅脑MRI）

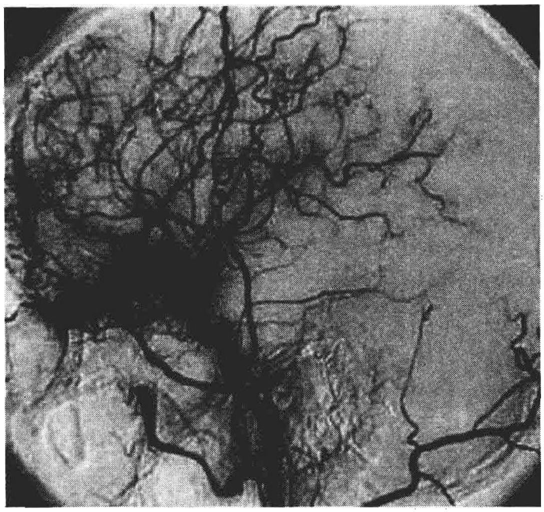


图16-7 烟雾病（男，4岁，脑DSA）

过测定能发射正电子的示踪剂在组织内的分布情况，用来定量测定局部脑葡萄糖代谢、局部脑氧代谢和局部脑血流。二者在癫痫病灶的定位诊断中有重要意义，而且对小儿神经系统其他疾病的诊断和病理生理研究也有重要价值。

（八）其他检查 超声波检查有助于新生儿颅内疾病的诊断，如颅内出血，侧脑室扩大，硬膜下血肿等；其优点是没有放射线，复查方便。

第二节 化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎（purulent meningitis），亦称细菌性脑膜炎（bacterial meningitis），是由各种化脓菌引起的以脑膜炎症为主的中枢神经系统感染性疾病。婴幼儿多见，2岁以内发病者约占该病的75%，发病高峰年龄是6～12个月，冬春季是化脑的好发季节。化脑的主要临床特征是发热、头痛、呕吐、惊厥、意识障碍、精神改变、脑膜刺激征阳性及脑脊液的化脓性改变等。近年来，该病的治疗虽有很大进展，但仍有较高的死亡率和致残率，早期诊断和及时治疗是改善预后的关键。

【病因】

（一）病原学 许多化脓菌都可引起脑膜炎，但在不同的年代，不同的地区，引起脑膜炎的各种细菌所占比例有很大差异。在我国脑膜炎双球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌引起者占小儿化脑的2/3以上。近年来国内有人统计流感嗜血杆菌引起的化脑比肺炎链球菌引起的还多，而国外由于B型流感嗜血杆菌菌苗接种工作的开展，近年来该菌引起的化脑明显减少。不同年龄小儿感染的致病菌也有很大差异，新生儿及出生2～3个月以内的婴儿化脑，常见的致病菌是大肠杆菌、B组溶血性链球菌和葡萄球菌，此外还有其他肠道革兰阴性杆菌、李氏单胞菌等。出生2～3个月后的小儿化脑多由B型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎双球菌引起，5岁以上儿童患者的主要致病菌是脑膜炎双球菌和肺炎链球菌。

（二）机体的免疫与解剖缺陷 小儿机体免疫力较弱，血脑屏障功能也差，因而小儿，特别是婴幼儿化脑的患病率高。如果患有原发性或继发性免疫缺陷病，则更易感染，甚至平时少见的致病菌或条件致病菌也可引起化脑，如表皮葡萄球菌、绿脓杆菌等。另外颅底骨折、颅脑手术、脑室液引流、皮肤窦道、脑脊膜膨出等，均易继发感染而引起化脑。

【发病机制】 多数化脑是由于体内感染灶（如上呼吸道、皮肤）的致病菌通过血行播散至脑膜。脑膜炎的产生通常需要以下四个环节：①上呼吸道或皮肤等处的化脓菌感染；②致病菌由局部感染灶进入血流，产生菌血症或败血症；③致病菌随血流通过血脑屏障到达脑膜；④致病菌大量繁

殖引起蛛网膜和软脑膜为主要受累部位的化脓性脑膜炎。小儿化脑最常见的前驱感染是上呼吸道感染，多数病例局灶感染的症状轻微甚至缺如。

细菌由局部病灶进入血循环后能否引起持续性的菌血症取决于机体的抵抗力和细菌致病力的相对强弱。机体抵抗力包括特异抗体的产生、单核巨噬细胞系统和补体系统功能是否完善等。随年龄增长，机体特异性抗体如抗B型嗜血流感杆菌荚膜多核糖磷酸盐（polyribophosphate，PRP）抗体水平增加，因而脑膜炎的发生随之减少。细菌的致病力主要决定于其数量及是否具有荚膜。荚膜是细菌对抗机体免疫反应的主要因子，对于巨噬细胞的吞噬作用和补体活性等可发挥有效的抑制作用，有利于细菌的生存和繁殖。婴幼儿抵抗力弱，且往往缺乏抗荚膜抗体IgA或IgM，因而难以抵抗病原的侵入。病原体通过侧脑室脉络丛及脑膜播散至蛛网膜下腔，由于小儿脑脊液中补体成分和免疫球蛋白水平相对低下，使细菌得以迅速繁殖。革兰阴性菌细胞壁的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）和肺炎链球菌细胞壁成分磷壁酸（teichoic acid）、肽聚糖（peptidoglycan）等均可刺激机体引起炎症反应,并可促使局部肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、血小板活化因子（platelet activating factor，PAF）、前列腺素E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）等细胞因子的释放，从而导致中性粒细胞浸润、血管通透性增加、血脑屏障的改变和血栓形成等病理改变。由细胞因子介导的炎症反应在脑脊液无菌后仍可持续存在，这可能是化脑发生慢性炎症性后遗症的原因之一。

少数化脑可由于邻近组织感染扩散引起，如鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、头面部软组织感染、皮毛窦感染、颅骨或脊柱骨髓炎、颅脑外伤或脑脊膜膨出继发感染等。此外，脉络丛及大脑皮质表面的脓肿破溃也可引起化脑。

【病理】 患儿蛛网膜下腔增宽，蛛网膜和软脑膜普遍受累。血管充血，脑组织表面、基底部、脑沟、脑裂等处均有不同程度的炎性渗出物覆盖，脊髓表面也受累，渗出物中有大量的中性粒细胞、纤维蛋白和部分单核细胞、淋巴细胞，用革兰染色可找到致病菌。病变严重时，动静脉均可受累，血管周围及内膜下有中性粒细胞浸润，可引起血管痉挛、血管炎、血管闭塞、坏死出血或脑梗死。感染扩散至脑室内膜则形成脑室膜炎，在软脑膜下及脑室周围的脑实质亦可有细胞浸润、出血、坏死和变性，形成脑膜脑炎。脓液阻塞、粘连及纤维化，可使马氏孔（Magendie's foramen）、路氏孔（Luschka's foramen）或大脑导水管（Sylvian aqueduct）流通不畅，引起阻塞性脑积水。大脑表面或基底部蛛网膜颗粒因炎症发生粘连、萎缩而影响脑脊液的回吸收时，则形成交通性脑积水。颅内压的增高，炎症的侵犯，或有海绵窦栓塞时，可使视神经、动眼神经、面神经和听神经等受损而引起功能障碍。由于血管的通透性增加及经脑膜间的桥静脉发生栓塞性静脉炎，常见硬膜下积液，偶有积脓。

由于炎症引起的脑水肿和脑脊液循环障碍可使颅内压迅速增高，如有抗利尿激素的异常分泌或并发脑脓肿、硬膜下积液等，更加重脑水肿和颅内高压，甚至出现脑疝。由于血管通透性增加，可使脑脊液中蛋白增加；由于葡萄糖的转运障碍和利用增加，使脑脊液中葡萄糖含量降低，甚至出现乳酸酸中毒。

由于脊神经及神经根受累可引起脑膜刺激征。血管病变可引起脑梗死、脑缺氧，加之脑实质炎症，颅内高压，乳酸酸中毒，脑室炎以及中毒性脑病等，可使化脑患儿在临床上出现意识障碍、惊厥、运动障碍及感觉障碍等。

【临床表现】

（一）起病 多数患儿起病较急，发病前数日常有上呼吸道感染或胃肠道症状。暴发型流行性脑脊髓膜炎则起病急骤，可迅速出现进行性休克、皮肤出血点或瘀斑、弥漫性血管内凝血及中枢神经系统功能障碍。

（二）全身感染中毒症状 全身感染或菌血症，可使患儿出现高热、头痛、精神萎靡、疲乏无力、关节酸痛、皮肤出血点、瘀斑或充血性皮疹等。小婴儿常表现为拒食、嗜睡、易激惹、烦躁哭闹、目光呆滞等。

（三）神经系统表现

1. 脑膜刺激征　表现为颈项强直、Kernig征和Brudzinski征阳性。

2. 颅内压增高　主要表现为头痛和喷射性呕吐，可伴有血压增高、心动过缓。婴儿可出现前囟饱满且紧张，颅缝增宽。重症患儿可有呼吸循环功能受累、昏迷、去脑强直、甚至脑疝。眼底检查一般无特殊发现。若有视乳头水肿，则提示颅内压增高时间较长，可能已有颅内脓肿、硬膜下积液或静脉栓塞等发生。

3. 惊厥　20%～30%的患儿可出现全身性或部分性惊厥，以B型流感嗜血杆菌及肺炎链球菌脑膜炎多见。惊厥的发生与脑实质的炎症、脑梗死及电解质代谢紊乱等有关。

4. 意识障碍　颅内压增高、脑实质病变均可引起嗜睡、意识模糊、昏迷等意识改变，并可出现烦躁不安、激惹、迟钝等精神症状。

5. 局灶体征　部分患儿可出现第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ对颅神经受累、肢体瘫痪或感觉异常等，多由血管闭塞引起。

新生儿特别是早产儿化脓性脑膜炎常缺乏典型的症状和体征，颅内压增高和脑膜刺激征常不明显，发热可有可无，甚至体温不升。主要表现为少动、哭声弱或呈高调、拒食、呕吐、吸吮力差、黄疸、发绀、呼吸不规则，甚至惊厥、休克、昏迷等。

【并发症】

（一）硬膜下积液　约30%～60%的化脓性脑膜炎患儿出现硬膜下积液（图16-2），1岁以内的流感嗜血杆菌或肺炎链球菌脑膜炎患儿较多见。其发生机制尚未完全明确，可能与以下2个因素有关：①化脑时，血管通透性增加，血浆成分易进入硬膜下腔而形成积液；②在化脑的发病过程中，硬脑膜及脑组织表浅静脉发生炎性栓塞，尤其是以穿过硬膜下腔的桥静脉炎性栓塞的影响更大，可引起渗出或出血，局部渗透压增高，因此水分进入硬膜下腔形成积液。

硬膜下积液多发生在化脑起病7～10天后，其临床特征是：①化脑在积极的治疗过程中体温不降，或退而复升；②病程中出现进行性前囟饱满、颅缝分离、头围增大、呕吐、惊厥、意识障碍，或叩诊有破壶音等。怀疑硬膜下积液时可做头颅透光检查，必要时行B超检查或CT扫描，前囟穿刺可以明确诊断。正常小儿硬膜下腔液体小于2ml，蛋白质定量在0.4g/L以下。并发硬膜下积液时，液体量增多，蛋白含量增加，偶可呈脓性，涂片可找到细菌。

（二）脑室管膜炎　致病菌经血行播散、脉络膜裂隙直接蔓延或经脑脊液逆行感染等均可引起脑室管膜炎。临床多见于诊断治疗不及时的革兰阴性杆菌引起的小婴儿脑膜炎。一旦发生则病情较重，发热持续不退、频繁惊厥、甚至出现呼吸衰竭。临床治疗效果常不满意，脑脊液始终难以转为正常，查体前囟饱满，CT扫描显示脑室扩大。高度怀疑脑室管膜炎时可行侧脑室穿刺，如果穿刺液白细胞数$\geq 50\times10^6$/L，糖<1.6mmol/L，蛋白质>0.4g/L，或细菌学检查阳性，即可确诊。

（三）抗利尿激素异常分泌综合征　如果炎症累及下丘脑或垂体后叶，可引起抗利尿激素不适当分泌，即抗利尿激素异常分泌综合征（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone，SIADH）。SIADH引起低钠血症和血浆渗透压降低，可加重脑水肿，促发惊厥发作并使意识障碍加重。

（四）脑积水　炎性渗出物粘连堵塞脑脊液之狭小通道可引起梗阻性脑积水，颅底及脑表面蛛网膜颗粒受累或静脉窦栓塞可导致脑脊液吸收障碍，引起交通性脑积水。严重脑积水可使患儿头围进行性增大，骨缝分离，前囟扩大而饱满，头皮静脉扩张，叩颅呈破壶音，晚期出现落日眼，神经精神症状逐渐加重。

（五）其他　如颅神经受累可引起耳聋、失明等；脑实质受损可出现继发性癫痫、瘫痪、智力低下等。

【辅助检查】

（一）外周血象　白细胞总数明显增高，分类以中性粒细胞为主。重症患儿特别是新生儿化脑，

白细胞总数也可减少。

（二）脑脊液检查

1. 常规检查　典型化脓性脑膜炎的脑脊液压力增高、外观混浊；白细胞总数明显增多，多在 1000×10^6/L以上，分类以中性粒细胞为主；糖含量明显降低，常在1.1mmol/L以下；蛋白质含量增高，多在1g/L以上。脑脊液沉渣涂片找菌是明确化脑病原的重要方法，将脑脊液离心沉淀后涂片，用革兰染色，检菌阳性率可达70%～90%。脑脊液涂片是否阳性取决于其细菌含量，每毫升细菌数 < 10^3CFU时阳性率仅25%，若 > 10^5CFU/ml则阳性率可达95%。脑脊液培养是确定病原菌的可靠方法，在患儿情况许可的情况下，尽可能地于抗生素使用前采集脑脊液标本，以提高培养阳性率。

2. 脑脊液特殊检查

（1）特异性细菌抗原测定：利用免疫学方法检查患儿脑脊液中的细菌抗原，有助于快速确定致病菌。如对流免疫电泳法（countercurrent immuno-electrophoresis，CIE），可快速确定脑脊液中的流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎双球菌等。乳胶凝集试验（latex agglutination），可检测B组溶血性链球菌、流感杆菌和脑膜炎双球菌。免疫荧光试验也可用于多种致病菌抗原检测，特异性及敏感性均较高。

（2）脑脊液中乳酸脱氢酶（LDH）、乳酸（lactic acid）、C-反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子（TNF）、免疫球蛋白（Ig）及神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase，NSE）等测定，虽无特异性，但对于化脑的诊断和鉴别诊断均有参考价值。

（三）其他检查

1. 血培养　早期未用抗生素的患儿，血培养阳性的可能性大；新生儿化脑时血培养的阳性率较高。

2. 皮肤瘀点涂片检菌是流行性脑脊髓膜炎重要的病原诊断方法之一。

3. 局部病灶分泌物培养　如咽培养、皮肤脓液或新生儿脐部分泌物培养等，对确定病原均有参考价值。

4. 影像学检查　急性化脓性脑膜炎一般不常规做CT扫描，但对于出现异常定位体征、治疗效果不满意、持续发热、头围增大或有显著颅内压增高等情况而疑有并发症的患儿，应尽早进行颅脑CT检查。

【诊断】　因为早期诊断及时治疗对化脑患儿非常重要，所以发热患儿，一旦出现神经系统的异常症状和体征时，应尽快进行脑脊液检查，以明确诊断。有时在疾病早期脑脊液常规检查可无明显异常，此时若高度怀疑化脑，可在24小时后再复查脑脊液。另外经过不规则抗生素治疗的化脓性脑膜炎，其脑脊液改变可以不典型，涂片与细菌培养均可为阴性，此时必须结合病史、症状、体征及治疗过程综合分析判断。

对于化脓性脑膜炎的诊断和致病菌的确认，脑脊液检查是非常重要的。但是对于颅内压增高明显、病情危重的患儿做腰穿应特别慎重。如颅内压增高的患儿必须做腰穿时，应先静脉注射20%甘露醇，待颅内压降低后再行穿刺，以防发生脑疝。

【鉴别诊断】　各种致病微生物如细菌、病毒、真菌等引起的脑膜炎，在临床表现上都有许多相似之处，其鉴别主要靠脑脊液检查（表16-1）。经过治疗的化脓性脑膜炎患儿或不典型病例，有时与病毒性脑膜炎或结核性脑膜炎容易混淆，应注意鉴别。

（一）病毒性脑膜炎　一般全身感染中毒症状较轻，脑脊液外观清亮，细胞数零～数百个，以淋巴细胞为主，蛋白质轻度升高或正常，糖含量正常，细菌学检查阴性。有时在疾病的早期，细胞数可以较高，甚至以中性粒细胞为主，此时应结合糖含量和细菌学检查及临床表现等综合分析。

（二）结核性脑膜炎　该病与经过不规则治疗的化脑有时容易混淆，但结核性脑膜炎多数起病较缓（婴幼儿可以急性起病），常有结核接触史和肺部等处的结核病灶。脑脊液外观呈毛玻璃状，细胞数多 < 500×10^6/L，以淋巴细胞为主，蛋白质较高，糖和氯化物含量降低；涂片无化脓菌可见；静

置12～24小时可见网状薄膜形成，薄膜涂片检菌可提高阳性率。PCR技术、结核菌培养等均有利于诊断，另外PPD试验和血沉检查有重要参考价值。

（三）新型隐球菌性脑膜炎 起病较慢，以进行性颅内压增高而致剧烈头痛为主要表现，脑脊液改变与结核性脑膜炎相似，脑脊液墨汁染色见到厚荚膜的发亮圆形菌体，培养或乳胶凝集阳性可以确诊。

（四）Mollaret脑膜炎 病因不明，反复出现类似化脓性脑膜炎的临床表现和脑脊液改变，但脑脊液病原学检查均为阴性，可找到Mollaret细胞，用肾上腺皮质激素治疗有效，应注意与复发性化脑鉴别。

表16-1 神经系统常见感染性疾病的脑脊液改变

	压力 kPa	外观	潘氏试验	白细胞数（$\times10^6$/L）	蛋白质（g/L）	糖（mmol/L）	氯化物（mmol/L）	其他
正常	0.69～1.96 新生儿 0.29～0.78	清	–	0～10 小婴儿 0～20	0.2～0.4 新生儿 0.2～1.2	2.8～4.5 婴儿 3.9～5.0	117～127 婴儿 110～122	
化脓性脑膜炎	升高	混浊	++～+++	数百～数万 多核为主	明显增加	减低	正常或减低	涂片，培养可发现致病菌
结核性脑膜炎	升高 阻塞时低	不太清 毛玻璃样	+～+++	数十～数百 淋巴为主	增高，阻塞时明显增高	降低	降低	涂片或培养可见抗酸杆菌
病毒性脑炎脑膜炎	正常或升高	多数清	±～++	正常～数百 淋巴为主	正常或稍增高	正常	正常	病毒分离有时阳性
真菌性脑膜炎	高	不太清	+～+++	数十～数百 单核为主	增高	降低	降低	墨汁染色查病原
脑脓肿	常升高	清或不太清	–～++	正常～数百	正常或稍高	正常	正常	
中毒性脑病	升高	清	–～+	正常	正常或稍高	正常	正常	

【治疗】

（一）抗生素治疗

1. 用药原则 对于化脓性脑膜炎患儿应尽早使用抗生素治疗；以静脉用药为主；力争选药准确，而且所选药物应对血脑屏障有良好的通透性，联合用药时还应注意药物之间的相互作用；用药量要足，疗程要适当；注意药物毒副作用。

2. 药物选择

（1）病原菌未明时：以往多选用氨苄青霉素或氯霉素，或氨苄青霉素与青霉素合用。氨苄青霉素每日300mg/kg，分次静脉注射；氯霉素每日60～100mg/kg，分次静脉点滴。有的病原菌对青霉素类耐药，氯霉素副作用较大，而第三代头孢菌素抗菌谱广，疗效好，因此目前主张选用对血脑屏障通透性较好的第三代头孢菌素，如头孢曲松钠或头孢噻肟钠。头孢噻肟钠每日200mg/kg，分次静脉点滴；头孢曲松钠半衰期较长，每日100mg/kg。近年来肺炎链球菌、大肠杆菌引起的脑膜炎，耐药病例逐渐增多，应予注意。

（2）病原菌明确后：应参照细菌药物敏感试验结果选用抗生素。

1）流感嗜血杆菌脑膜炎：如对氨苄青霉素敏感可继续应用，如不敏感或有并发症可改用第二、

三代头孢菌素。

2）肺炎链球菌脑膜炎：对青霉素敏感者可继续应用大剂量青霉素，青霉素耐药者可选用头孢曲松钠、头孢噻肟钠、氯霉素、万古霉素等。

3）脑膜炎双球菌脑膜炎：首选青霉素，耐药者可给予第三代头孢菌素治疗。

4）大肠杆菌脑膜炎：对氨苄青霉素敏感者可继续应用，耐药者可换用头孢呋辛、头孢曲松或加用氨基糖苷类抗生素。必要时可给予美罗培南等药物治疗。

其他病原菌引起的化脓性脑膜炎，抗生素的选用可参考表16-2。但各类抗生素，特别是氨基糖甙类抗生素应根据国家有关规定选用。

表16-2　治疗化脓性脑膜炎的抗生素选择

致病菌	抗生素选择
流感嗜血杆菌	氨苄青霉素、头孢呋新、头孢曲松、氯霉素
肺炎链球菌	青霉素-G、头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南、万古霉素
脑膜炎双球菌	青霉素-G、磺胺嘧啶、氯霉素、头孢呋辛、头孢曲松
大肠杆菌	头孢呋辛、头孢曲松、丁胺卡那霉素、美罗培南
金黄色葡萄球菌	萘夫西林（nafcillin）、氨基糖甙类、头孢噻肟 头孢呋辛、万古霉素、利福平

3. 疗程　与病原种类、治疗早晚、是否有并发症及机体的抵抗力等因素有关。一般认为流感嗜血杆菌脑膜炎和肺炎链球菌脑膜炎治疗不少于2～3周，脑膜炎双球菌脑膜炎疗程7～10天，而大肠杆菌和金黄色葡萄球菌脑膜炎疗程应达3～4周以上。因为化脑是一种严重的中枢神经系统感染，其预后与治疗密切相关，尽管国外有人主张治疗顺利的化脑疗程10～12天，但国内仍要求严格掌握停药指征，即症状消失、热退1周以上，脑脊液完全恢复正常后方可停药。对于无并发症的流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎双球菌引起的脑膜炎，一般不需反复复查脑脊液，仅需在临床症状消失、接近完成疗程时复查一次，若已正常即可在疗程结束后停药；否则需继续治疗。若治疗不顺利，特别是新生儿革兰氏阴性杆菌脑膜炎，遇有治疗后症状无好转，或好转后又恶化者，应及时复查脑脊液，并进行必要的影像学检查，以指导下一步的治疗。近年来鞘内注射抗生素的疗法在临床上应用得越来越少，只有遇难治性病例时方可考虑，但一定要注意药物剂量和操作方法。

（二）肾上腺皮质激素　可以降低多种炎症介质如PGE_2、TNF、IL-1的浓度，减少因抗生素快速杀菌所产生的内毒素；降低血管通透性，减轻脑水肿，降低颅内压；减轻颅内炎症粘连，减少脑积水和颅神经麻痹等后遗症；减轻中毒症状，有利于退热。因此对于化脑患儿常给予激素治疗。通常用地塞米松每日0.2～0.6mg/kg，分次静脉注射，连用3～5天。

（三）对症和支持疗法

1. 对急性期患儿应严密观察病情变化，如各项生命体征及意识、瞳孔的改变等，以便及时给予相应的处理。

2. 及时处理颅内高压、高热、惊厥和感染性休克　有颅内高压者，应及时给予脱水药物，一般用20%甘露醇每次0.5～1.0g/kg，4～6小时1次。对于颅内压增高严重者，可加大剂量（每次不超过2g/kg）或加用利尿药物，以防脑疝的发生。高热时给予物理降温或药物降温。有惊厥者及时给予抗惊药物如地西泮、苯巴比妥等。流行性脑脊髓膜炎较易发生感染性休克，一旦出现，应积极给予扩容、纠酸、血管活性药物等治疗。

3. 支持疗法　要注意热量和液体的供应，维持水电解质平衡。对于新生儿或免疫功能低下的患儿，可少量输注新鲜血液或静脉输注丙种球蛋白等。

（四）并发症的治疗

1. 硬膜下积液　少量液体不需要处理，积液较多时特别是已引起颅内压增高或局部刺激症状

时，应进行穿刺放液。开始每日或隔日1次，每次一侧不超过20～30ml，两侧不超过50～60ml。放液时应任其自然流出，不能抽吸。1～2周后酌情延长穿刺间隔时间。若穿刺达10次左右积液仍不见减少，可暂停穿刺并继续观察，一旦出现症状再行穿刺，这些病儿有时需数个月方可治愈。有硬膜下积脓时可予局部冲洗并注入适当抗生素。

2. 脑室管膜炎　除全身抗生素治疗外，可做侧脑室穿刺引流，减低脑室内压，并注入抗生素。注入抗生素时一定要严格掌握剂量，如庆大霉素每次1000～3000IU，丁胺卡那霉素每次5～20mg，青霉素每次5000～10000IU，氨苄青霉素每次50～100mg等。

3. 脑性低钠血症　应适当限制液体入量，酌情补充钠盐。

4. 脑积水　一旦发生应密切观察，随时准备手术治疗。

【预防】　应以普及卫生知识，改善人类生活环境，提高人体免疫力为主。①要重视呼吸道感染的预防，因为化脑多数由上呼吸道感染发展而来，因此对婴幼儿的上呼吸道感染必须予以重视。平时让小儿多做户外锻炼，增强体质；在上感和化脑的好发季节，注意易感小儿的保护，如衣着适宜，避免相互接触传染等；②预防注射　国内已有流脑菌苗用于易感人群；③药物预防　对于流脑密切接触者，可给予适当的药物预防。

第三节　急性病毒性脑炎

病毒性脑炎（viral encephalitis）是指各种病毒感染引起的脑实质的炎症，如果仅仅脑膜受累称为病毒性脑膜炎（viral meningitis），如果脑实质与脑膜同时受累则称为病毒性脑膜脑炎（viral meningoencephalitis）。该病是小儿最常见的神经系统感染性疾病之一，2岁以内小儿脑炎的发病率最高，每年约为16.7/10万，主要发生于夏秋季，约70%的病毒性脑炎和脑膜炎发生于6～11月。病毒性脑炎的病情轻重差异很大，轻者预后良好，重者可留有后遗症甚至导致死亡。

【病因】　目前国内外报道有100多种病毒可引起脑炎病变（表16-3），但引起急性脑炎较常见的病毒是肠道病毒、单纯疱疹病毒、虫媒病毒、腺病毒、巨细胞病毒及某些传染病病毒等。由于计划免疫的不断广泛和深入，使得脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒等引起的脑炎已经少见，腮腺炎病毒、风疹病毒及流行性乙型脑炎病毒等引起的脑炎也大幅度地减少。近年来肠道病毒71引起的脑炎在亚洲流行，已造成极大危害。

不同病毒引起的脑炎，具有不同的流行特点。如流行性乙型脑炎，由蚊虫传播，因而主要发生在夏秋季节（7，8，9月）。人对乙脑病毒普遍易感，但感染后发病者少，多呈隐性感染，感染后可获得较持久的免疫力，故患病者大多为儿童，约占病人总数的60%～70%，2～6岁发病率最高。在我国肠道病毒脑炎最常见，也主要发生在夏秋季，且大多数患者为小儿；肠道病毒71引起的脑炎患儿多在5岁以下，重症致死者多在3岁以下。单纯疱疹病毒脑炎则高度散发，一年四季均可发生，且可感染所有年龄人群。

【发病机制】

（一）病毒性脑炎的感染途径

1. 病毒入侵途径　病毒进入机体的主要途径有皮肤、结膜、呼吸道、肠道和泌尿生殖系统。

（1）完好的皮肤可以防止病毒的进入，当皮肤损伤或被虫媒咬伤时，病毒即可进入机体，例如日本乙型脑炎、森林脑炎病毒等。

（2）结膜感染，嗜神经病毒、肠道病毒和腺病毒可由结膜感染而进入中枢神经系统。

（3）呼吸道是病毒进入中枢神经系统的主要途径，这些病毒包括带状疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、淋巴脉络膜炎病毒、狂犬病毒、Lassa病毒、麻疹病毒、风疹和流感A病毒等。这些病毒可通过上呼吸道黏膜感染进入人体，亦可直接通过肺泡进入人体，当病毒颗粒≤5μm时，可直接进入肺泡，诱发巨噬细胞破坏组织上皮，进入局部淋巴组织，经胸导管或局部淋巴结而扩散到全

表16-3 可引起急性病毒性脑炎的病原

（一）只在人与人之间传播的病毒
1. 肠道病毒（enterovirus）
2. 流行性腮腺炎病毒（mumps virus）
3. 麻疹病毒（measles virus）
4. 风疹病毒（rubella virus）
5. 疱疹病毒（herpes virus）
（1）单纯疱疹病毒Ⅰ、Ⅱ（herpes simplex，type Ⅰ and Ⅱ）
（2）水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus）
（3）巨细胞病毒（cytomegalovirus）
（4）EB病毒（Epstein-Barr virus）
6. 痘病毒（pox virus）
7. 微小病毒（parvovirus）
8. 流感病毒A和B（influenza A and B）
9. 腺病毒（adenovirus）
10. 其他：如（1）呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus）
（2）副流感病毒（parainfluenza virus）
（3）轮状病毒（rotavirus）
（4）乙肝病毒（hepatitis B virus）
（二）虫媒病毒（arbovirus）
1. 流行性乙型脑炎病毒（epidemic type B encephalitis virus）
2. 蜱传播脑炎病毒（tick-borne encephalitis virus）
（三）经哺乳动物传播的病毒，如
1. 狂犬病毒（rabies virus）
2. 淋巴脉络丛脑膜炎病毒（lymphacytic choriomeningitis virus）

身，然后经血脑屏障而进入中枢神经系统。

（4）消化道，如EB病毒、肠道病毒71等，均可由消化道进入。

2. 病毒到中枢神经系统的扩散途径　病毒感染机体后是否进入中枢神经系统取决于病毒的性质、病毒寄生部位以及机体对病毒的免疫反应。其主要扩散途径有：

（1）随血液进入　病毒进入人体后在局部复制，经淋巴结-淋巴管-胸导管进入血液产生初级的病毒血症，然后病毒随血流扩散到全身器官，并再次复制，导致次级病毒血症。病毒在血流中可以病毒颗粒的方式游离于血浆中（如肠道病毒）或与白细胞、血小板和红细胞并存（如麻疹病毒在淋巴细胞内，HIV在CD_4^+T细胞内）。游离病毒颗粒经血液多次循环以后，可引起免疫反应或被抗体中和而排除。淋巴细胞内病毒有抗免疫能力，当达到一定浓度后可通过血脑屏障而侵入中枢神经系统。有些病毒可以损伤血脑屏障，如HIV-1感染血脑屏障的内皮细胞，以非细胞溶解机制进入中枢神经系统，亦可经内皮细胞直接感染脑实质或进入脑脊液后再移行至脑实质而产生脑和脊髓实质的病毒感染。

（2）沿神经进入　病毒进入体内后，经过初级复制侵入局部周围神经，然后沿周围神经轴索向中枢侵入。例如狂犬病毒、假狂犬病毒、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒，这些病毒均可经局部神经沿轴索侵入。病毒颗粒在轴索内的移行速度很慢，狂犬病毒的移行速度为3mm/d，单纯疱疹病毒的移行速度为16mm/d。

（二）病毒性脑炎的免疫机制　病毒具有较强的免疫原性，能诱导机体产生免疫应答。其后果既可表现为抗病毒的保护作用，也可导致对脑组织的免疫损伤。

病毒感染后，首先激发中枢神经系统的胶质细胞表达大量的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ类和Ⅱ类分子，这样胶质细胞就可作为抗原提呈细胞将病毒抗原处理成免疫原性多肽，以MHC分子-抗原肽复合物的形式表达于细胞表面。T细胞特异性的识别抗原提呈细胞所提呈的MHC分子-抗原肽复合物，然后被激活和增生，进而分化成效应细胞。活化的T细胞产生穿孔素和颗粒酶，穿孔素可与双层脂质膜结合，插入靶细胞膜，形成异常通道，使Na^+、水分进入靶细胞内，K^+及大分子物质（如蛋白质）则从胞内逸出，从而改变细胞渗透压，最终导致细胞溶解。颗粒酶与穿孔素有协同作用，还有内源性核苷酸酶效应，在T细胞致靶细胞发生凋亡的过程中发挥重要作用。T细胞被激活后还可产生多种细胞因子，如TNF-α、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6和IFN-γ等，这些细胞因子中，TNF-α和IL-6参与了脑组织的破坏和死亡，而IFN-γ则能减少神经节内潜伏的病毒量，限制活化的病毒扩散从而降低感染的严重程度。因此病毒性脑炎引起的神经系统损伤，主要由于：①病毒对神经组织的直接侵袭：病毒大量增殖，引起神经细胞变性、坏死和胶质细胞增生与炎症细胞浸润；②机体对病毒抗原的免疫反应：剧烈的炎症反应可导致脱髓鞘病变及血管和血管周围的损伤，而血管病变又影响脑循环加重脑组织损伤。

【病理】 受累脑组织及脑膜充血水肿，有单核细胞、浆细胞、淋巴细胞浸润，常环绕血管形成血管套（perivascular cuffs）。可有血管内皮及周围组织的坏死，胶质细胞增生可形成胶质结节。神经细胞呈现不同程度的变性、肿胀和坏死，可见噬神经细胞现象（neurophagia）。神经细胞核内可形成包涵体，神经髓鞘变性、断裂。如果脱髓鞘病变严重，常提示是感染后或变态反应性脑炎。大多脑炎病变呈弥漫分布，但也有不少病毒具特异的嗜好性，如单纯疱疹病毒脑炎易侵犯颞叶，虫媒病毒脑炎往往累及全脑，但以大脑皮质、间脑和中脑最为严重。肠道病毒71嗜好脑干神经核和脊髓前角细胞，易导致严重的脑干脑炎或脑干脊髓炎。

【临床表现】 由于病毒性脑炎的病变部位和轻重程度差别很大，因此临床表现多种多样，且轻重不一。轻者1～2周恢复，重者可持续数周或数月，甚至致死或致残。即使是同一病原引起者，也有很大差别。有的起病时症状较轻，但可迅速加重；有的起病突然，频繁惊厥；但大多患儿先有全身感染症状，而后出现神经系统的症状体征。

（一）前驱症状 可有发热、头痛、上呼吸道感染症状、精神萎靡、恶心、呕吐、腹痛、肌痛等。

（二）神经系统症状体征

1. 颅内压增高 主要表现为头痛、呕吐、血压升高、心动过缓、婴儿前囟饱满等，严重时可呈现去脑强直状态，甚至出现脑疝危及生命。

2. 意识障碍 轻者无意识障碍，重者可出现不同程度的意识障碍、精神症状和异常行为。少数患儿精神症状非常突出。

3. 惊厥 常出现全身性或局灶性抽搐。

4. 病理征和脑膜刺激征均可阳性。

5. 局灶性症状体征 如肢体瘫痪、失语、颅神经障碍等。一侧大脑血管病变为主者可出现小儿急性偏瘫；小脑受累明显时可出现共济失调；脑干受累明显时可出现交叉性偏瘫和中枢性呼吸衰竭；后组颅神经受累明显则出现吞咽困难，声音低微；基底神经节受累明显则出现手足徐动、舞蹈动作和扭转痉挛；肠道病毒71易侵犯脑干背部，故常出现抖动、肌阵挛、共济失调、心率加快、血压改变、脑神经功能障碍等，重者由于迷走神经核严重受累可引起神经源性肺水肿、心功能障碍和休克。

（三）其他系统症状 如单纯疱疹病毒脑炎可伴有口唇或角膜疱疹，柯萨奇病毒脑炎可伴有心肌炎和各种不同类型的皮疹，腮腺炎脑炎常伴有腮腺肿大。肠道病毒71脑炎可伴随手足口病或疱疹性咽峡炎。

【辅助检查】

（一）脑脊液检查 脑脊液压力增高，外观多清亮，白细胞总数增加，多在$300 \times 10^6/L$以下，以淋巴细胞为主。少数患儿脑脊液白细胞总数可正常。单纯疱疹病毒脑炎脑脊液中常可见到红细胞。

病毒性脑炎患儿脑脊液蛋白质大多轻度增高或正常，糖和氯化物无明显改变。涂片或培养均无细菌发现。

（二）病毒学检查 ①病毒分离与鉴定：从脑脊液、脑组织中分离出病毒，具有确诊价值，但需时间较长；②血清学检查：双份血清法，或早期IgM测定；③分子生物学技术：PCR技术可从患儿呼吸道分泌物、血液、脑脊液中检测病毒DNA序列，从而确定病原。

（三）脑电图 主要表现为高幅慢波，多呈弥漫性分布，可有痫样放电波，对诊断有参考价值。需要强调的是脑炎的脑电图变化是非特异性的，亦可见于其他原因引起的脑部疾病，必须结合病史及其他检查分析判断。

（四）影像学检查 严重病例CT和MRI均可显示炎性病灶形成的大小不等、界限不清、不规则低密度或高密度影灶，但轻症病脑患儿和病毒性脑炎的早期多不能发现明显异常改变。

【诊断和鉴别诊断】 病毒性脑炎的诊断主要靠病史、临床表现、脑脊液检查和病原学鉴定。在临床上应注意和下列疾病进行鉴别：

（一）化脓性脑膜炎 经过不规则治疗的化脓性脑膜炎，其脑脊液改变可以与病毒性脑炎相似，应结合病史、治疗经过、特别是病原学检查进行鉴别。

（二）结核性脑膜炎 婴幼儿结核性脑膜炎可以急性起病，而且脑脊液细胞总数及分类与病毒性脑炎相似，有时容易混淆。但结核性脑膜炎脑脊液糖和氯化物均低，常可问到结核接触史，身体其他部位常有结核灶，再结合PPD试验和血沉等，可以鉴别。

（三）真菌性脑膜炎 起病较慢，病程长，颅内压增高明显，头痛剧烈，脑脊液墨汁染色可确立诊断。

（四）其他 如Reye综合征、中毒性脑病等亦需鉴别。

【治疗】 病毒性脑炎至今尚无特效治疗，仍以对症处理和支持疗法为主。

（一）一般治疗 应密切观察病情变化，加强护理，保证营养供给，维持水电解质平衡，重症患儿有条件时应在PICU监护治疗。

（二）对症治疗

1. 控制高热 可给予物理降温或化学药物降温。

2. 及时处理颅内压增高和呼吸循环功能障碍。对于颅内压明显增高的重患儿，迅速稳妥地降低颅内压非常重要。一般选用20%甘露醇，0.5～1.5g/kg，每4～8小时1次，必要时再联合应用速尿、白蛋白、激素等。

3. 控制惊厥 可适当应用止惊剂如安定、苯巴比妥等。

（三）病因治疗 ①对于疱疹病毒脑炎可给予阿昔洛韦（acyclovir）治疗，每次10mg/kg，于1小时内静脉注射，每8小时用1次，疗程1～2周；②甲流感病毒可试用奥司他韦；③对其他病毒感染可酌情选用干扰素、更昔洛韦、病毒唑、静脉注射免疫球蛋白、中药等。

（四）肾上腺皮质激素的应用 急性期应用可控制炎症反应，减轻脑水肿、降低颅内压，有一定疗效，但意见尚不一致。

（五）抗生素的应用 对于重症婴幼儿或继发细菌感染者，应适当给予抗生素。

（六）康复治疗 对于重症恢复期患儿或留有后遗症者，应进行康复治疗。可给予功能训练、针灸、按摩、高压氧等康复措施，以促进各种功能的恢复。

【预后】 大部分病毒性脑炎患儿在1～2周内康复，部分患儿病程较长。重症患儿可留下不同程度后遗症，如肢体瘫痪、癫痫、智力低下、失语、失明等。除肠道病毒71引起者外，其他肠道病毒脑炎死亡率很低，后遗症也不多。但单纯疱疹病毒脑炎和乙型脑炎死亡率仍在10%以上，且存活者后遗症发生率也高。

【预防】 由于风疹、麻疹、脊髓灰质炎、流行性乙型脑炎、流行性腮腺炎等减毒疫苗的广泛应用，使得这些病毒引起的脑炎已明显减少，但有些病毒（如埃可病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒71）尚

不能用疫苗预防，因此教育儿童加强体育锻炼，增强体质；开展爱国卫生运动，积极消灭蚊虫，保证饮食洁净等，对预防病毒性脑炎的发生有重要作用。

第四节　吉兰－巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome，GBS），过去多译为格林-巴利综合征，其又称急性感染性多发性神经根神经炎（acute infectious polyradiculoneuritis）。由于目前认为该病是感染后的自身变态反应性疾病，所以国外有人称为急性感染后多发性神经病（acute post-infectious polyneuropathy）。因为该病的病理特征是炎性脱髓鞘改变，所以又命名为急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病（acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，AIDP）。该病是进展迅速而又大多可完全恢复的以运动神经受累为主的周围神经病，多见于儿童，夏秋季好发，男略多于女。我国的年发病率为1.6/10万，农村高于城市。其主要临床特征是急性进行性对称性弛缓性麻痹，多为上行性进展，常有颅神经受累，重者可出现呼吸肌麻痹甚至危及生命。脑脊液呈现蛋白细胞分离现象。

【病因及发病机制】　该病的病因及发病机制的研究已取得了较大进展，但其确切病因至今不明。国内外学者一致认为该病是与感染有关的自身免疫性疾病，大多数患儿于发病前2～3周有上呼吸道或胃肠道感染等前驱疾病。近年来，有关该病与空肠弯曲菌的关系报道较多，血清学检查发现不少患儿血清中空肠弯曲菌特异性抗体滴度增高。其中以Penner血清型O：19和O：41与该病的发病关系最为密切。已经证实空肠弯曲菌菌体脂多糖涎酸等终端结构与周围神经中的神经节苷脂GM_1、GDl_a等分子结构相似，因而可发生交叉免疫反应。感染空肠弯曲菌后，血清中同时被激发抗GM_1、GDl_a等抗神经节苷脂自身抗体，导致周围神经免疫性损伤而发病。除了空肠弯曲菌外，常见的肠道病毒和呼吸道病毒、及巨细胞病毒、EB病毒、水痘病毒、麻疹病毒、肝炎病毒、流感病毒、HIV、弓形体、肺炎支原体等感染或疫苗接种后也可发生本病。

【病理】　典型病理改变是神经根、周围神经干的急性、多灶性、节段性髓鞘脱失，崩解的髓鞘被巨噬细胞吞噬；神经节和神经内膜水肿及多灶性炎细胞浸润。这种典型的病理改变称为AIDP。由于前驱感染病原体的不同以及患儿免疫状态的差异，导致了不同的病理类型及临床表现，目前主要分为以下四种：

（一）急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病（acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，AIDP）　免疫损伤的主要部位是周围神经原纤维的髓鞘，轴索相对完整，运动和感觉纤维都受累。

（二）急性运动轴索神经病（acute motor axonal neuropathy，AMAN）　其主要病理特征是轴突的瓦勒样（Wallerian）变性，仅有轻微的髓鞘脱失和炎症反应，此型与空肠弯曲菌感染的关系更为密切。

（三）急性运动感觉轴索性神经病（acute motor sensory axonal neuropathy，AMSAN）　轴突Wallerian明显变性，同时波及运动和感觉神经纤维。此型少见，病情多较重，恢复缓慢。

（四）Miller-Fisher综合征（MFS）　为一特殊类型，主要表现为眼肌麻痹、共济失调和腱反射消失三联征，无肢体瘫痪。尚缺乏足够的病理资料。

【临床表现】　多数患儿发病前2～3周有上呼吸道感染史，起病较急，也可呈亚急性起病。85%的患儿1～2周内达病情高峰，2～3周后开始恢复。少数患儿1～3天即可发展至疾病高峰，也有的患儿2周后仍有进展，但麻痹进展一般不超过4周。如不继发感染，患儿一般体温不高，其主要临床表现如下。

（一）运动障碍　进行性肌无力是该病的突出表现，一般先从下肢开始，逐渐向上发展，累及上肢及颅神经，少数患儿呈下行性进展。两侧基本对称，一般肢体麻痹远端重于近端。瘫痪呈弛缓性，

腱反射消失或减弱，受累部位肌肉萎缩。患儿肌力恢复的顺序是自上而下，与进展顺序相反，最后下肢恢复。约半数以上的患儿出现轻重不同的呼吸肌麻痹，表现为呼吸表浅、咳嗽无力、声音微弱，其中7%～15%的患儿需辅助呼吸。

（二）颅神经麻痹 约半数患儿累及后组（Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ）颅神经，表现为语音低微、吞咽困难、进食呛咳，易发生误吸。约20%的患儿合并周围性面瘫。少数患儿可出现视乳头水肿而无明显视力障碍。眼外肌受累机会较少，但是少数患儿在病程早期即可出现动眼神经的严重受累，如Miller-Fisher综合征。

（三）感觉障碍 感觉障碍远不如运动障碍明显，且主观感觉障碍明显多于客观检查发现。在发病的初期，患儿可述痛、麻、痒或其他不适的感觉，持续时间比较短，常为一过性。少数患儿可查到手套、袜子型的感觉障碍。不少患儿因惧怕神经根牵涉性疼痛而致颈抵抗和Lasegue征阳性。

（四）植物神经功能障碍 患儿常有出汗过多、肢体发凉、皮肤潮红、心率增快、血压不稳等植物神经症状。少数患儿可有一过性尿潴留或尿失禁。植物神经症状多出现在疾病早期，存在时间较短。也有发生心律不齐甚至心搏骤停病例报道，因此心血管功能的监护还是十分重要的。

【辅助检查】

（一）脑脊液检查 多数患儿的脑脊液呈现蛋白细胞分离现象，即脑脊液中蛋白含量增高而白细胞数正常。然而，病初脑脊液蛋白可以正常，通常病后第2周开始升高，第3周达高峰，之后又逐渐下降。糖含量正常，细菌培养阴性。

（二）电生理检查 电生理改变与GBS的型别有关。AIDP患儿主要表现为运动和感觉传导速度减慢，远端潜伏期延长和反应电位时程增宽，波幅减低不明显。以轴索变性为主要病变的AMAN患儿，主要表现为运动神经反应电位波幅显著减低；AMASN患儿则同时有运动和感觉神经电位波幅减低，传导速度基本正常。

【诊断与鉴别诊断】 根据患儿急性或亚急性起病，不发热、进行性对称性弛缓性麻痹，脑脊液呈蛋白细胞分离现象，诊断一般不困难。但在病程早期或临床表现不典型时，需与以下疾病鉴别：

（一）脊髓灰质炎 先有发热，体温开始下降时出现瘫痪，体温正常后不再进展。瘫痪为不对称性分布，以单侧下肢瘫多见。无感觉障碍，疾病早期脑脊液细胞数增加，粪便病毒分离或血清学检查可证实诊断。我国已消灭野生型病毒引起的脊髓灰质炎，但肠道病毒71等可引起类婴儿瘫综合征，另外偶可见到疫苗相关性急性迟缓性麻痹（AFP），均应注意鉴别。

（二）急性脊髓炎 特别是高位脊髓炎，可出现四肢瘫痪，在脊髓休克期表现为肌张力低下，腱反射消失，需注意鉴别。但急性脊髓炎常有明显的感觉障碍平面和植物神经功能障碍引起的二便排泄障碍。

（三）脊髓肿瘤 多进展缓慢，有根性痛，常呈不对称性上运动神经元性瘫痪，可有感觉障碍和排便功能障碍，MRI检查可明确诊断。

（四）急性脑干脑炎 常累及颅神经并可引起交叉性瘫痪，肠道病毒71引起者常有共济失调，应注意与Miller-Fisher综合征鉴别。

（五）其他 如周期性麻痹、癔病性瘫痪、卟啉病引起的弛缓性麻痹等亦应注意鉴别。

【治疗】 该病对患儿生命威胁最大的症状是呼吸肌麻痹，其次是后组颅神经功能障碍。如能顺利度过急性期，大多恢复良好，因此急性期细心护理和综合治疗非常重要。

（一）一般治疗及护理 因该病患儿可以进展很快，甚至24小时内即可出现呼吸肌麻痹，因此应严密观察病情变化和呼吸情况。耐心细致的护理对该病尤为重要：要保持瘫痪患儿体位舒适，勤翻身，维持肢体功能位，尽早进行康复训练；及时清除口咽部分泌物，保持呼吸道通畅；颅神经受累者进食要小心，吞咽困难时给予鼻饲，以防食物呛入气管； 室内温度、湿度要适宜，保证营养、水分供应及大小便通畅等。

（二） 呼吸肌麻痹的处理 凡因呼吸肌麻痹引起明显呼吸困难、咳嗽无力特别是吸氧后仍有低

氧血症者，应及时行气管切开术。术后按时拍背吸痰，防止发生肺不张及肺炎。必要时用人工呼吸器辅助呼吸，并定期做血气分析。

（三）血浆交换疗法　疗效确切，能减轻病情，缩短瘫痪时间，减少并发症，改善预后。但因需专用设备且价格昂贵，使临床应用受到限制。

（四）静脉注射免疫球蛋白　疗效与血浆置换相当或更好，是当前首选的治疗方案。每日0.3～0.5g/kg，连用3～5天，可迅速见效，且未见明显副作用。

（五）激素疗法　对于肾上腺皮质激素的应用意见不一，但大多数学者持否定态度，认为对急性GBS无效，甚至可推迟疾病的恢复。也有人主张对危重病儿短期应用。还有人对慢性复发性病例采用甲基强的松龙冲击疗法取得一定效果。

（六）其他　如并发肺炎应及时给予抗生素治疗，如有心功能受累应及时处理。另外在治疗过程中，维生素类药物常被选用，如维生素B_1、B_{12}等。对于慢性及反复发作病例可试用免疫抑制剂如硫唑嘌呤。

第五节　癫　　痫

癫痫（epilepsy）是由多种原因引起的一种脑部慢性疾患，其特征是脑内神经元群反复发作性过度放电引起突发性、暂时性脑功能失常，临床出现意识、运动、感觉、精神或植物神经功能障碍。癫痫发作（seizures）的表现与异常放电的部位、范围及强度有关，因而表现十分复杂。每次发作均起病突然，持续短暂，恢复较快，但有时可呈持续状态。癫痫发作和癫痫的含义不同，前者通常指一次发作过程，是脑神经元过度同步放电引起的短暂脑功能障碍，其既可以是癫痫病人的临床表现，又可以出现在某些急性疾病中；后者则指反复癫痫发作之慢性脑功能失调综合征。

癫痫的患病率约为3‰～6‰，大多数癫痫患者起病于儿童时期。近年来由于小儿癫痫基础与临床研究的不断深入及有关知识的普及，使大多数患儿得到了正规治疗，约80%的患儿可获完全控制，其中大部分能正常生活和学习。

【病因】　小儿癫痫根据病因可分为三类：①特发性（原发性）癫痫（idiopathic epilepsy）：是指脑部未能找到有关的结构变化和代谢异常的癫痫，而与遗传因素有较密切的关系；②症状性（继发性）癫痫（symptomatic epilesy）：即具有明确脑部病损或代谢障碍的癫痫；③隐原性癫痫（cryptogenic epilepsy）：是指虽疑症状性癫痫但尚未找到病因者。

引起癫痫的原因很多，大体可归为以下几类。

（一）遗传因素　癫痫患儿的家系调查、双生子研究、脑电图分析等均已证实遗传因素在癫痫的发病中起重要作用。癫痫发生一致率在同卵双生为60.2%，而在双卵双生仅为13.2%。近年来有关癫痫基因的研究取得了较大进展，如已将少年肌阵挛癫痫（juvenile myoclonic epilepsy，JME）的基因定位在染色体6p21.3；将良性家族性新生儿惊厥（benign familial neonatal convulsion）的基因定位于染色体20q13.3和8q24上。至今，已有20余个特发性癫痫综合征确定了致病基因，这些基因多与离子通道有关。

癫痫遗传方式较复杂，一般认为癫痫阈值的高低或对癫痫的易感性属于多基因遗传；许多特发性癫痫综合征与单基因遗传有关。此外，不少单基因遗传病和染色体病常伴有症状性癫痫。

（二）脑部病变或代谢异常　先天性或后天性的脑损害，均可能成为症状性癫痫的病因：①脑发育异常　如脑回畸形、胼胝体发育不全、灰质异位症、神经皮肤综合征、先天性脑积水、遗传代谢病或染色体病引起的脑发育障碍等；②脑血管疾病　如颅内出血、血栓、栓塞、血管畸形、血管炎等；③感染　如病毒、细菌、寄生虫引起的颅内感染；④外伤　产伤或生后外伤；⑤中毒、脑缺血缺氧或代谢异常；⑥颅内占位病变　如肿瘤、囊肿、结核瘤、寄生虫等；⑦变性疾病　如脑灰质变性等。

（三）诱发因素　大多特发性癫痫好发于某一特定的年龄阶段，女性患儿在青春期可使癫痫发

作加频，有的癫痫常在睡眠中发作，这说明年龄、内分泌、睡眠等与癫痫发作有一定关系。此外感染、发热、疲劳、睡眠不足、饥饿、便秘、饮酒、感情冲动、过度换气、过度饮水、过敏反应及一过性代谢紊乱等均可诱发某些癫痫发作。只有在某种刺激（如光、声等）作用下才发作的癫痫称为反射性癫痫。

【临床分类】

（一）癫痫发作的分类 1981年国际抗癫痫联盟（ILAE）根据临床发作的表现和脑电图改变，制定了癫痫发作的分类方案。我国结合自己的实际情况将其简化如下（表16-4）。

表16-4 小儿癫痫发作分类

1. 局灶性发作（focal seizures）
（1）单纯局灶性发作（simple focal seizures，consciousness not impaired）
①运动性发作（with motor signs）
②感觉性发作（with somatosensory or special-sensory symptoms）
③植物神经性发作（with autonomic symptoms or signs）
④精神症状性发作（with psychic symptoms）
（2）复杂局灶性发作（complex focal seizures，with impairment of consciousness）
（3）局灶性发作转变为全面性发作（focal seizures evolving to secondarily generalized seizures）
2. 全面性（generalized seizures）
（1）强直-阵挛发作（tonic-clonic seizures）
（2）强直性发作（tonic seizures）
（3）阵挛性发作（clonic seizures）
（4）失神发作（absence seizures）
典型失神发作（typical absence seizures）
不典型失神发作（atypical absence seizures）
（5）肌阵挛发作（myoclonic seizures）
（6）失张力发作（atonic seizures）
（7）痉挛发作（spasms）
3. 其他分类不明的各种发作（unclassified epileptic seizures）

以上分类一直在我国广泛应用。2001年5月，ILAE对癫痫发作的分类又提出了新的建议，将癫痫发作分为自限性和持续性两大类，每类中又包括全面性和局灶性发作。在局灶性发作中不再分为单纯性和复杂性，也未列出植物神经性发作。同时对发作形式做了新的补充，如负性肌阵挛、抑制性运动发作等。

（二）癫痫和癫痫综合征的分类 多年的临床研究发现，有些患儿的临床特征及脑电图表现有共性，而且在发病年龄及转归方面也有一定的规律性，因此总结出了30多种癫痫综合征。1985年ILAE以临床发作分类为基础，结合病因、起病年龄、转归等特点，将癫痫和癫痫综合征进行分类，1989年重新修订。2001年又提出了新的分类方案，并推出了许多新的癫痫综合征（表16-5）。

【临床表现】

（一）癫痫发作的临床表现

1. 局灶性发作 神经元过度放电起始于一侧大脑的某一部位，临床表现开始仅限于身体的一侧。

（1）单纯局灶性发作

1）运动性发作：多表现为一侧某部位的抽搐，如肢体、口角、眼睑等处。也可表现为旋转性发作、姿势性发作或杰克逊发作（Jachson seizures）等。杰克逊发作是指异常放电沿着大脑皮层运动区扩展，其肌肉抽动扩展方式及顺序与运动皮层支配的区域有关，如发作先从一侧口

表16-5　癫痫综合征分类（ILAE，2001）

1.婴儿和儿童特发性局灶性癫痫	②青少年肌阵挛癫痫
(1)良性婴儿惊厥（非家族性）	③仅有全身强直-阵挛性发作的癫痫
(2)伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫	④全面性癫痫伴热性惊厥附加症
(3)早发性儿童良性枕叶癫痫（Panayiotopoulos型）	5.反射性癫痫
(4)晚发性儿童枕叶癫痫（Gastaut型）	(1)特发性光敏性枕叶癫痫
2.家族性（常染色体显性遗传）局灶性癫痫	(2)其他视觉敏感性癫痫
(1)良性家族性新生儿惊厥	(3)原发性阅读性癫痫
(2)良性家族性婴儿惊厥	(4)惊吓性癫痫
(3)常染色体显性遗传夜间额叶癫痫	6.癫痫性脑病（由癫痫性异常引起的进行性功能障碍）
(4)家族性颞叶癫痫	(1)早期肌阵挛性脑病
(5)不同部位的家族性局灶性癫痫	(2)大田原（Ohtahara）综合征
3.症状性（或可能为症状性）的局部性癫痫	(3)West综合征
(1)边缘系统癫痫	(4)Dravet综合征（婴儿严重肌阵挛性癫痫）
①伴海马硬化的颞叶内侧癫痫	(5)非进行性脑病中的肌阵挛持续状态
②根据特定病因确定的颞叶内侧癫痫	(6)Lennox-Gastaut综合征
③根据部位和病因确定的其他类型	(7)Landan-Kleffner综合征（LKS）
(2)新皮层癫痫	(8)慢波睡眠期持续棘慢波的癫痫
①Rasmussen综合征	7.进行性肌阵挛性癫痫（见具体疾病）
②偏侧惊厥-偏瘫综合征	8.不必诊断为癫痫的癫痫发作
③由部位和病因确定的其他类型	(1)良性新生儿惊厥
④婴儿早期游走性部分性发作	(2)高热惊厥
4.特发性全面性癫痫	(3)反射性发作
(1)婴儿良性肌阵挛性癫痫	(4)酒精戒断性发作
(2)肌阵挛站立不能发作性癫痫	(5)药物或其他化学物质诱发的发作
(3)儿童失神癫痫	(6)外伤后即刻或早期的发作
(4)肌阵挛失神的癫痫	(7)单次发作或孤立的簇性发作
(5)不同表型的特发性全面性癫痫	(8)极少重复的发作（Olifoepileps）
①青少年失神癫痫	

角开始，依次波及手、臂、肩、躯干、下肢等。局灶运动性发作后，抽动部位可以出现暂时性瘫痪，称为Todd麻痹。

2）感觉性发作：表现为发作性躯体感觉异常或特殊感觉异常。

3）植物神经症状发作：发作时可有各种植物神经症状，如上腹不适、呕吐、苍白、潮红、出汗、竖毛、瞳孔散大、肠鸣或尿失禁等。这些症状常伴随其他的发作形式，单独植物神经发作性癫痫罕见。

4）精神症状性发作：可表现为幻觉、错觉、记忆障碍、认知障碍、情感障碍或语言障碍等，但精神症状性发作单独出现的很少，多见于复杂局灶性发作过程中。

（2）复杂局灶性发作：起源于颞叶或额叶内侧。该类发作都有不同程度的意识障碍，往往有精神症状，常伴反复刻板的自动症（automatism），如吞咽、咀嚼、舔唇、拍手、摸索、自言自语等。该类发作可先有局灶性发作症状，而后出现意识障碍，也可以发作开始即有意识障碍、而后出现自动症等。

（3）局灶性发作演变为全面性发作：由简单局灶性或复杂局灶性发作泛化为全面性发作，也可先由单纯局灶性发作发展为复杂局灶性发作，然后继发全面性发作。

2. 全面性发作　指发作一开始就有两侧半球同时放电，发作时常伴有意识障碍。

（1）失神发作：以意识障碍为主要症状。典型失神发作时起病突然，没有先兆，正在进行的活动停止，两眼凝视，持续数秒钟恢复，一般不超过30秒，发作后常可继续原来的活动，对发作不能回忆。失神发作常发作频繁，每天数次至数十次，甚至上百次。发作时脑电图示两侧对称、同步、弥漫性3Hz的棘慢复合波，过度换气容易诱发。

非典型失神发作起止均较缓慢，肌张力改变较典型失神明显；脑电图示1.5～2.5Hz的慢棘慢波，且背景活动异常。多见于广泛脑损害的患儿。

（2）强直-阵挛发作：又称大发作（grand mal），主要表现是意识障碍和全身抽搐，典型者可分三期，即强直期、阵挛期和惊厥后期，但小儿发作常不典型。发作时意识突然丧失，全身肌肉强直收缩；也可尖叫一声突然跌倒、呼吸暂停、面色发绀、双眼上翻、瞳孔散大、四肢躯干强直，有时呈角弓反张状态；持续数秒至数十秒钟进入阵挛期，出现全身节律性抽搐，持续30秒或更长时间逐渐停止。阵挛停止后患儿可有尿失禁。发作后常表现为头痛、嗜睡、乏力，甚至在完全清醒前可出现自动症，称之为发作后状态。脑电图在强直期表现为每秒10次或10次以上的快活动，频率渐慢，波幅渐高；阵挛期除高幅棘波外，间断出现慢波。发作间期可有棘慢波、多棘慢波或尖慢波。

（3）强直性发作：表现为持续（5～20秒或更长）而强烈的肌肉收缩，使身体固定于某种特殊体位，如头眼偏斜、双臂外旋、呼吸暂停、角弓反张等。发作时脑电图为低波幅9～10Hz以上的快活动或快节律多棘波。

（4）阵挛性发作：肢体、躯干或面部呈节律性抽动。有时可呈持续状态。发作时脑电图为10Hz或10Hz以上的快活动及慢波，有时为棘慢波。

（5）肌阵挛发作：表现为某部位的肌肉或肌群，甚至全身肌肉突然快速有力地收缩，引起肢体、面部、躯干或全身突然而快速的抽动。可单个发生，也可为连续的发作。发作时脑电图为多棘慢波或棘慢、尖慢综合波。该类发作一般不伴意识障碍。

（6）失张力发作：发作时由于肌张力的突然丧失而引起姿势改变，表现头下垂、双肩下垂、屈髋屈膝或跌倒。脑电图在发作时为多棘慢波或棘慢波。

（7）痉挛发作：最常见于婴儿痉挛，发作时表现为点头、伸臂、弯腰、踢腿或过伸样动作。其肌肉收缩约持续1～3秒，持续时间比肌阵挛长，但比强直性发作短。

（二）儿童常见癫痫和癫痫综合征

1. 伴中央-颞区棘波的小儿良性癫痫（benign children epilepsy with central-temporal spikes，BECTS） 这是儿童癫痫最常见的类型之一，约占小儿癫痫的20%。发病年龄2～14岁，5～10岁多见，9～10岁是高峰，男孩多于女孩。该病与遗传有关，常有癫痫家族史。发作与睡眠关系密切，约75%的患儿只在睡眠中发作，而且入睡后不久或清晨要醒时发作多见。发作形式为局灶性发作，开始症状多局限于口面部，表现为一侧口角抽动，咽部、舌及颊部感觉异常，喉头异常发声，唾液不能吞咽而外流。患儿意识清楚，但不能言语。同侧面部的抽动可扩展到同侧上肢。年幼儿易泛化为全面性发作而致意识丧失。大多患儿发作持续时间较短。发作频率不一，但通常不频繁。发作间期脑电图背景波正常，在中央区和颞中区出现负性、双向或多向的棘波或尖波（图16-8），或棘慢综合波，入睡后增加。该病神经系统影像学检查正常，不影响智力发育，预后良好，16岁前大多停止发作。近年来临床上发现一些变异型，表现较复杂，甚至对认知功能产生一定影响，但大多预后仍然良好。

2. 伴枕区放电的儿童良性癫痫（children epilepsy with occipital paroxysms） 分以下两型。

早发型良性儿童枕叶癫痫（early onset benign childhood occipital epilepsy），又称Panayiotopoulos型，是儿童较常见的良性局灶性癫痫，约占小儿良性局灶性癫痫的20%～30%。起病与遗传因素有关。多在3～6岁（平均5岁）发病，13岁前停止发作。发作多在夜间，主要表现为呕吐、精神行为异常、眼球偏斜、植物神经症状、抽搐等，发作频率较低，每次持续时间较长，可达5～10分钟或更长，发作间期脑电图在正常背景波的基础上，枕区可有棘波或棘慢波发放（图16-9）。

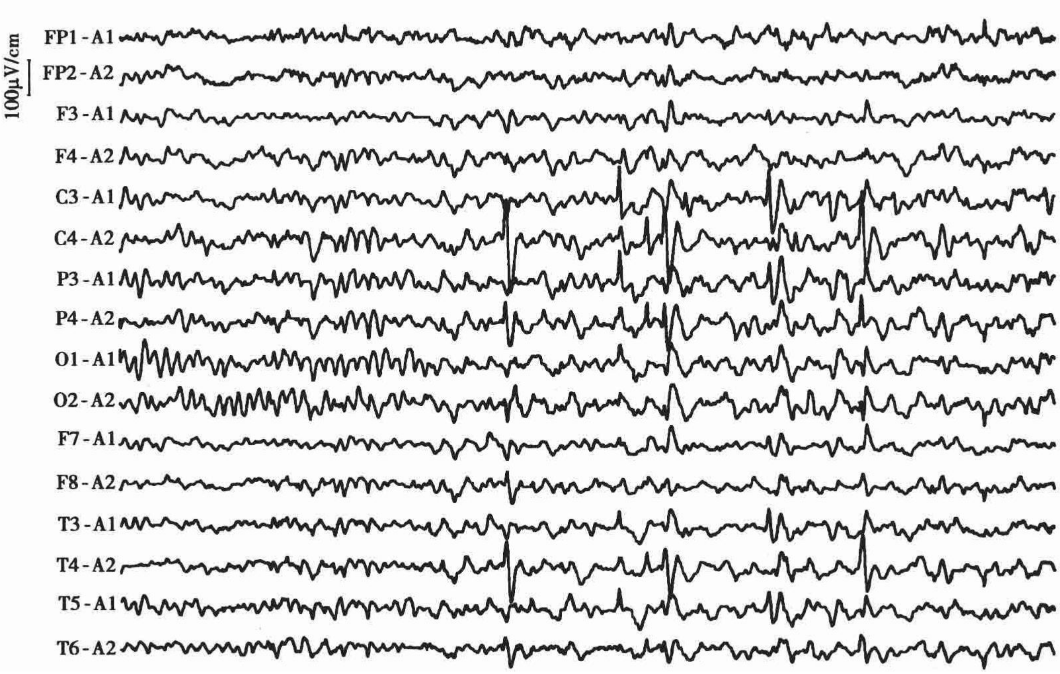


图16-8　伴中央-颞棘波的小儿良性癫痫脑电图（女，7岁）

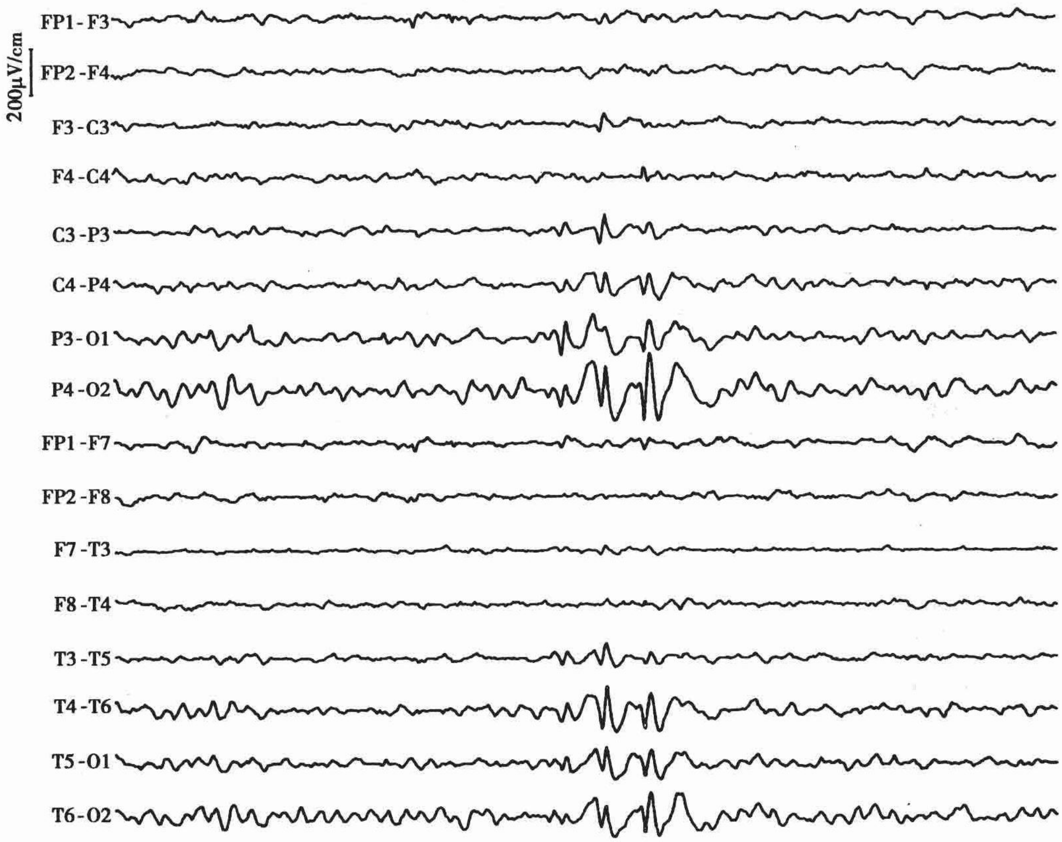


图16-9　早发型儿童枕叶癫痫脑电图（女，5岁）

晚发型儿童枕叶癫痫（late onset childhood occipital epilepsy），又称Gastaut型，较早发型发病率低，起病年龄是3～16岁（平均8岁），男女均可患病。发作时主要表现为视觉症状，如视幻觉、失明等，发作后头痛明显。部分患儿可出现意识障碍和抽搐。通常发作较频，持续时间较短（数秒至1分钟），白天发作多见。发作间期脑电图表现枕区放电，且对睁闭眼非常敏感（图

16-10），背景波正常。

3. 早期婴儿癫痫性脑病伴暴发抑制脑电图　又称大田原综合征（Ohtahara syndrome）。生后3个月以内起病，半数以上起病于生后1个月内。主要为强直痉挛发作，单个或成簇出现；也可见部分性发作，部位不定；有时还可见到面肌抽动或半侧肢体抽动；但很少见到肌阵挛发作。脑电图为暴发抑制（supression-burst）（图16-11），即暴发呈高波幅慢波及棘波，持续1～3秒，随后为脑电抑制，几乎呈平坦直线持续3～4秒，再暴发。该病治疗非常困难，伴有重度智力低下及运动发育障碍，不少患儿早期死亡。

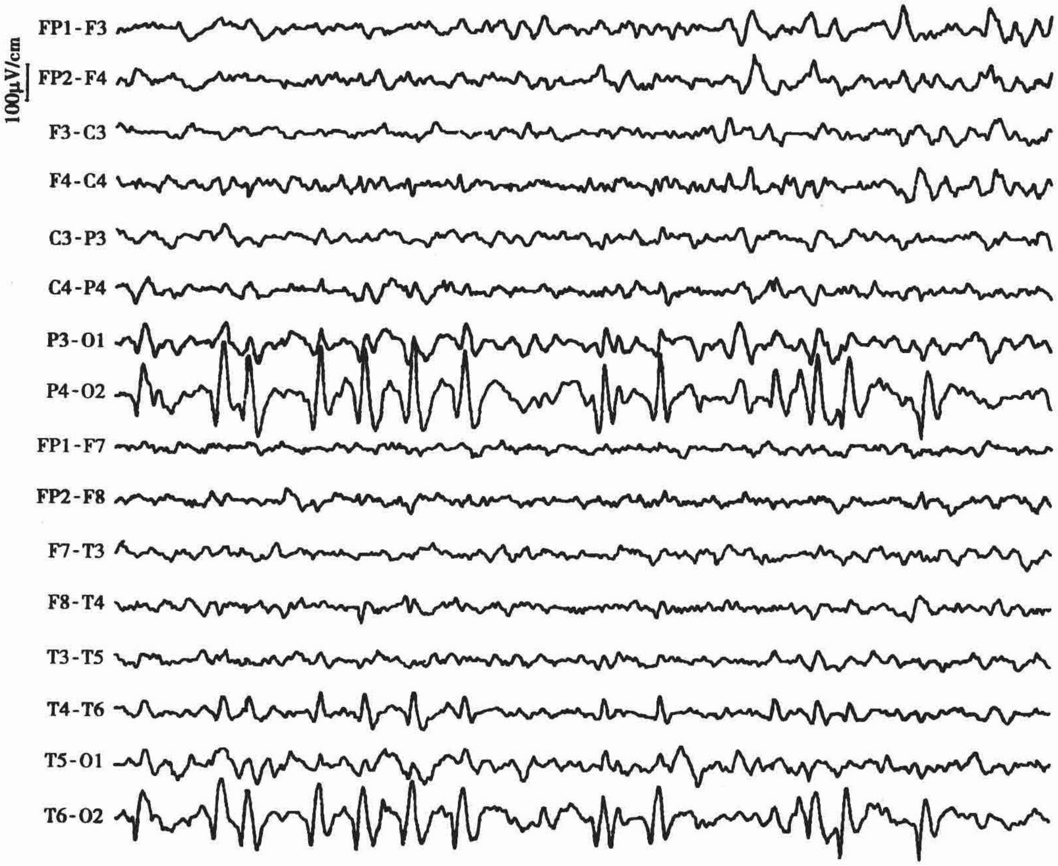


图16-10　晚发型枕叶癫痫脑电图（女，8岁）

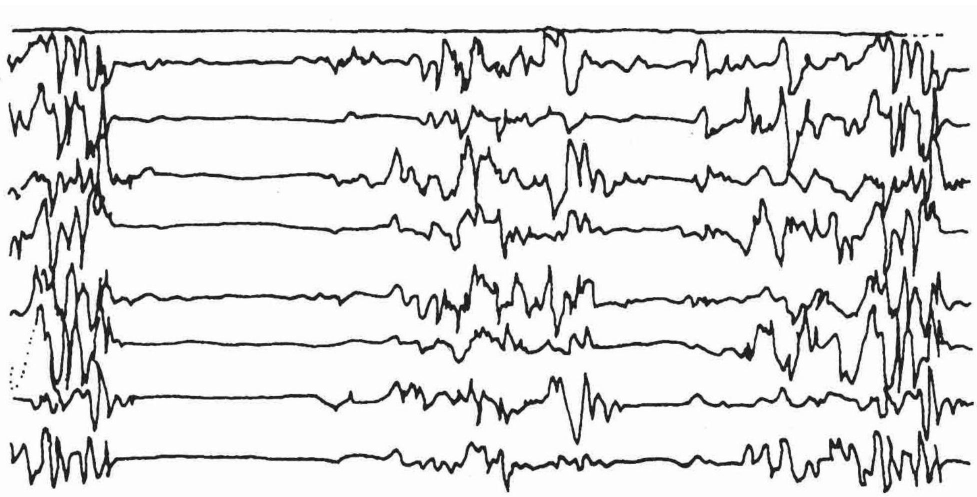


图16-11　大田原综合征脑电图

4. 婴儿痉挛（infantile spasms） 又称West综合征。主要特点为婴儿期起病、频繁的强直痉挛发作、高峰失律（hypsarrhythmia）脑电图和智力发育障碍。

4～8个月发病者最多，发作时表现为两臂前举，头和躯干前屈，似点头状；少数患儿可呈头背后屈。有人把婴儿痉挛发作分为屈曲型、伸展型和混合型三种，其中以混合型最多见，单纯伸展型少见。患儿常成簇发作，思睡或刚醒时容易连续发生，发作时有时伴喊叫或痛苦状，脑电图示不对称、不同步、并伴有暴发抑制交替倾向的高幅慢波，杂以多灶性尖波、棘波或多棘波，即高峰失律脑电图（图16-12）。该病大多可找到病因，如遗传代谢病、脑发育异常、神经皮肤综合征或其他原因引起的脑损伤。常合并严重的智力和运动发育落后，易转为Lennox-Gastaut综合征或其他形式的发作。

5. Lennox-Gastaut综合征 主要特点是多在学龄前起病，兼有多种形式的发作，脑电图呈慢棘慢波，智力发育大多落后，大约半数患儿IQ在50以下。起病年龄1～7岁，2～5岁为高峰，男孩略多。常见发作形式为强直性、不典型失神、失张力和肌阵挛，也可有全身强直-阵挛发作，同一患儿具有2种或2种以上发作形式，也可由一种形式转变为另一种形式。发作间期脑电图背景波不正常，且有1.5～2.5Hz的慢棘慢波（图16-13）。该病治疗困难，预后欠佳。

6. 全面性癫痫伴热性惊厥附加症（generalized epilepsy with febrile seizures plus，$GEFS^+$） 该综合征由Scheffer和Berkoric于1997年首先报道。有热性惊厥史的儿童，如果6岁之后仍有热性惊厥，或者出现了不伴发热的全面性强直阵挛发作，称之为热性惊厥附加症（febrile seizures plus，FS^+）。如果在一个FS家系中，既有典型的FS，还有FS^+，而且还出现了FS^+伴失神，FS^+伴肌阵挛，FS^+伴失张力等，这样一个家族群体则称之为$GEFS^+$。该综合征属于常染色体显性遗传，其基因定位于染色体19q13.1或5q31.1-q33.1 。大多预后良好。

7. 内侧颞叶癫痫（mesial temporal lobe epilepsy，MTLE） 海马硬化（hippocampal sclerosis）是其常见病因，故ILAE将伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫定为一个特异的癫痫综合征。任何年龄均可发病，但高峰年龄是10岁。患儿常有新生儿惊厥或热性惊厥病史，表现为复杂部分性发作。发作时常有先兆，如上腹不适、恐惧、视幻觉等，继之意识受损，运动停止，双眼凝视，随之出现意识蒙眬状态下的自动症，如无目的行走、吸吮、咀嚼、吞咽、拍手、摸索衣服被褥等，病儿也可出现头眼偏斜或抽搐。发作多持续1～数分钟，发作后可有嗜睡或暂时精神错乱。发作间期典型脑电图为一侧或双侧前额区尖波、棘波或局灶性慢波活动，但多数患儿常规脑电图不能发现异常。

8. 儿童失神癫痫（childhood absence epilepsy，CAE） 3～13岁起病，5～9岁多见，女孩多于男孩，与遗传有关。特征是频繁发作的短暂失神，不跌倒，仅持续数秒钟，一般不超过30秒，无发作后

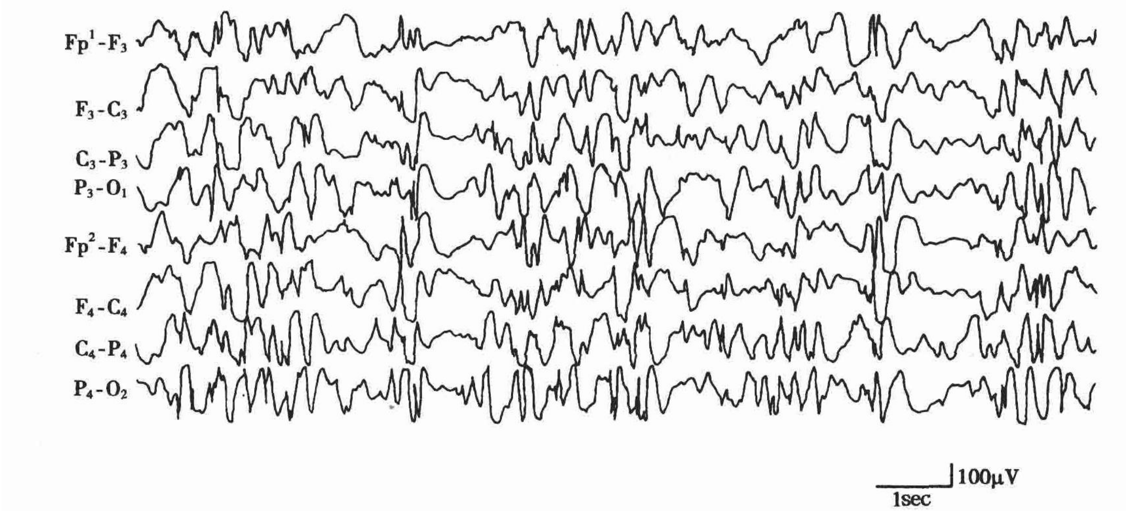


图16-12 婴儿痉挛脑电图（男，8个月）

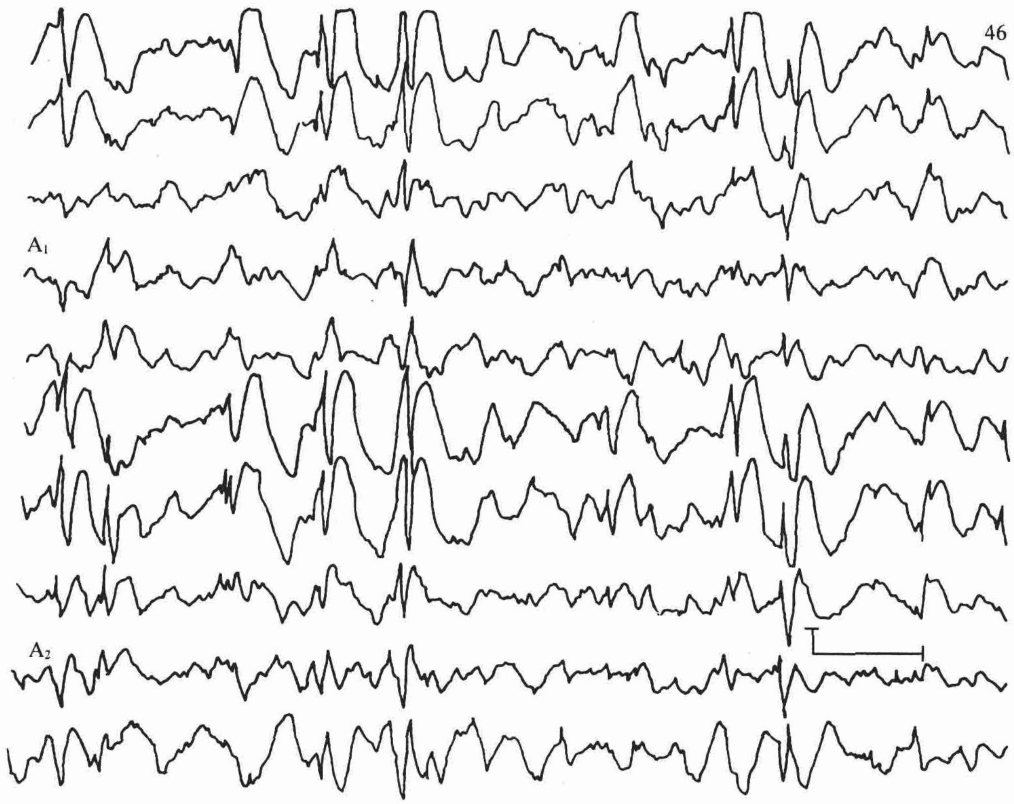


图16-13　Lennox-Gastaut综合征脑电图（男，4岁）

症状。失神发作可有6种亚型：①单纯失神；②失神伴失张力；③失神伴轻微阵挛；④失神伴强直；⑤失神伴自动症；⑥失神伴自主神经症状。近年的视频脑电研究发现，单纯失神较少，而复杂失神较多。不论哪种类型均以失神为主，其他症状轻微。脑电图在发作时表现为两侧对称同步的3Hz棘慢波（图16-14）。该病易于控制，预后良好。

9. 觉醒期全面强直-阵挛性癫痫（epilepsy with generalized tonic-clonic seizures on awakening）属特发性全面性癫痫，与遗传有关，多发生于10～20岁。发作仅表现为强直-阵挛发作，发作多在醒后1～2小时内发生。剥夺睡眠、劳累、过量饮酒等均可诱发发作。发作间期脑电图背景波正常，可有痫性放电。预后大多良好。该病应注意与症状性全面强直阵挛发作区别，后者系由各种不同的脑部病变引起，发作时若有先兆有助于推测病灶部位。

10. 少年肌阵挛癫痫（juvenile myoclonic epilepsy，JME）　约占儿童癫痫的5%～10%，占特发性全面性癫痫的25%。多在青春期起病，主要表现为双侧不规则的单次或多次的肌阵挛发作，多以上肢受累为主，若下肢阵挛严重则可跌倒。常于醒后不久发作，不影响意识，不影响智力发育，可伴大发作或失神发作。脑电图可出现弥漫性阵发性棘慢波或多棘慢波，常为3～5Hz。该病有遗传倾向。JME对抗癫痫药物反应良好，易于控制发作，但很难彻底治愈。

11. 获得性癫痫性失语（Landau Kleffner syndrome）　2～13岁发病，4～7岁为高峰，男女之比为2∶1。病前语言功能正常，起病短时间内发生听觉失认，继之语言表达障碍，甚至完全不能言语。失语出现之前后或同时可有癫痫发作，发作形式不一，可为大发作、局灶运动性发作或复杂局灶性发作等，发作频率多不频繁，约1/4患儿无癫痫发作。脑电图背景活动基本正常，清醒时可见颞区为主的1.5～2.5Hz阵发性棘慢波活动，双侧或单侧，可波及到顶和中央区，NREM睡眠期可出现广泛或限局性的频繁棘慢波，常呈持续性出现。该病癫痫发作较易控制，但语言功能的完全恢复有时困难。

（三）癫痫持续状态（status epilepticus）　传统的定义是指一次癫痫发作持续30分钟以上；

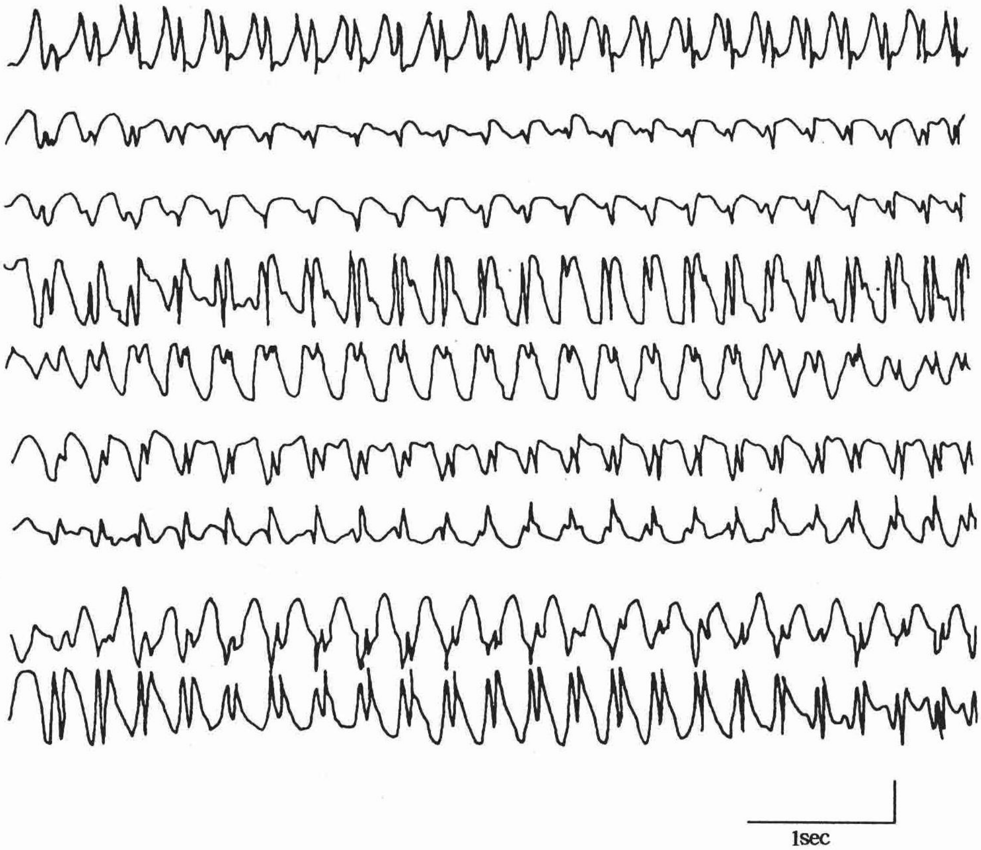


图16-14　小儿失神癫痫脑电图

或者反复发作达30分钟以上，其间意识不能恢复者。几乎各种类型的癫痫发作均可呈持续状态，但惊厥性癫痫持续状态最常见，占小儿全部癫痫持续状态的75%以上，主要表现为持续性阵挛。非惊厥性癫痫持续状态多见于Lennox-Gastaut综合征，表现为不典型失神发作持续状态，长时间意识混乱，可伴肌阵挛或失张力发作。复杂局灶性癫痫也可呈持续状态，表现为精神错乱、自动症或行为异常等。癫痫患儿出现持续状态常可找到诱因，如突然停药、更换药物不当、感染、高热等。非癫痫患儿的癫痫持续状态多与急性脑损伤有关，如颅内感染、中毒、外伤、急性脑病、脑血管意外等。热性惊厥也可呈持续状态。癫痫持续状态是小儿急症，需及时处理。

【诊断】　诊断小儿癫痫时，首先应判断是否为癫痫发作或癫痫，然后确定发作类型及应归属的癫痫综合征，再进一步寻找并确定病因。因为医师很难目睹患儿发作情况，因此诊断时必须有详细的病史，全面的查体和必要的辅助检查。

（一）病史与查体　应注意问起病年龄、发作时的表现、起始部位、意识状态、治疗经过等，还要问出生史、生长发育史、既往病史、家族史。查体应仔细，特别是头面部、皮肤和神经系统的检查。

（二）脑电图　脑电图是诊断癫痫和确定发作类型的客观指标之一，如果出现棘波、尖波、棘慢波、尖慢波、多棘慢波等痫性放电波，对癫痫的诊断有重要意义，但是癫痫患儿发作间期常规脑电图近40%正常，因此1次正常脑电图不能排除癫痫，必要时可做动态脑电图（AEEG）或录像脑电图（Video-EEG）。

（三）影像学检查　CT和MRI可发现脑结构异常，凡有局灶性症状体征、抗癫痫治疗效果不好或进行性恶化、或有颅内压增高症状者，均应及时做CT或MRI检查，以明确病因。单光子发射断层扫描（SPECT）和正电子发射断层扫描（PET）可检测脑血流量和代谢率，有利于确定癫痫灶。

（四）其他实验室检查　根据需要可选做遗传代谢病筛查、基因分析、染色体检查、血生化、

脑脊液检查等。

【鉴别诊断】 小儿癫痫应注意与其他发作性疾病鉴别。

（一）屏气发作（breath holding spells） 又称呼吸暂停症。多6～18个月起病，1～2岁发作最频，5岁前多停止发作，可分两型：①青紫型：患儿受到精神或外界环境的刺激，引起恐惧或发怒后情感急剧暴发而哭喊，呼吸暂停于呼气相，随即出现青紫，重者意识丧失和全身强直抽动，约1～2分钟内缓解；②苍白型：多由于愤怒或惊吓诱发。不管哪型发作均诱因明确，脑电图正常。

（二）晕厥（syncope） 是各种原因引起的急性广泛性脑供血不足而突然发生的短暂的意识丧失状态。多有明确诱因，常见于较大儿童，久站后易发，发作时先有出汗、苍白和视觉障碍等症状，脑电图无痫性放电。

（三）睡眠障碍 如夜惊（night terrors）、梦游（sleep walking）、梦魇（nightmares）、发作性睡病（narcolepsy）等均需与癫痫鉴别。

（四）习惯性阴部摩擦（masturbation） 女孩较多，发作时两腿交叉内收或互相紧贴，有时上下摩擦，全身用力，眼发直，面色潮红，额部出汗，呼吸粗大，会阴部肌肉收缩，持续数分钟或更长时间，发作过程中意识始终清楚，如将其抱起或改变体位可终止发作，脑电图正常。

（五）其他 如小儿癔病性发作、偏头痛、抽动障碍、低血糖症等均需与痫性发作鉴别。

【治疗】 对癫痫患儿的治疗应努力控制发作，尽量提高患儿的生活质量。

（一）一般治疗 要使患儿家长、学校和社会正确认识癫痫，帮助患儿树立信心，坚持正规治疗。合理安排患儿生活与学习，避免一切诱发因素，注意安全。

（二）病因治疗 对症状性癫痫的某些可治性病因，如颅内占位、代谢异常等应及时治疗。

（三）药物治疗 合理应用抗癫痫药物是治疗癫痫的主要手段。

1. 抗癫痫药物的使用原则

（1）用药时机：癫痫诊断明确后应尽早给予抗癫痫药物。但对首次发作，如症状不重、平素健康、智力正常、查体及影像学检查无异常者，可暂不用药物，但需密切观察。

（2）选药正确：抗癫痫药物的选择主要根据发作类型（表16-6）。但也要考虑到药物的毒副作用、药物治疗反应、患儿的个体特点及依从性等。

（3）单药治疗与联合用药：为了避免多药联合应用时的相互作用或增加毒性，尽量采用单药治疗，且大部分患儿仅用一种药物即可控制发作。但是临床上遇到难治性癫痫患儿，特别是具有多种发作类型者有时也需要联合用药，此时必须了解其作用机制和相互作用，以达增加疗效减少副作用之目的。

（4）用药个体化：因药物代谢有个体差异，用药剂量和血药浓度之间的关系不完全一致；而且每个患儿对药物的敏感性也不同，因此用药应先从小剂量开始，逐渐增加，直到达到有效血浓度或临床佳效为止。

表16-6 不同类型癫痫发作的药物选择

发作类型	选用药物
简单部分性发作	CBZ、VPA、PB、PHT、TPM、OXC 、PRI
复杂部分性发作	CBZ、OXC、PB、PHT、PRI、TMP、LEV
强直-阵挛发作	VPA、PB、CBZ、PHT、TPM、LTG、LEV、OXC
失神发作	VPA、LTG、ESM、CZP
肌阵挛、失张力发作	VPA、CZP、TPM、LTG、ESM、LEV
强直发作	CBZ、PB、VPA、LTG、TMP、LEV、PHT
婴儿痉挛	ACTH、NZP、CZP、VPA、VGB、TMP、VitB6
Lennox-Gastaut综合征	VPA、CZP、LTG、TMP

注：药物缩写请参见表16-7

（5）服药要规律、疗程要长：每日给药次数应视药物的半衰期而定，要保证患儿规律服药，在服药5个半衰期后才能达稳态血浓度。一般在控制发作后还要继续服药2～4年。

（6）停药过程要慢：患儿停药前要有个缓慢减量的过程，一般要3～6个月以上，甚至1～2年，如突然停药易引起癫痫持续状态。如停药期或停药后复发，应重新开始抗癫痫药物治疗。

（7）定期复查，注意观察疗效和药物毒副作用。在治疗过程中，特别是用药初期，应定期查血常规、尿常规、肝肾功能等。有条件时应酌情做血药浓度监测。

2. 常用抗癫痫药

（1）传统抗癫痫药物：儿科常用的传统抗癫痫药物有苯巴比妥（PB）、丙戊酸（VPA）、卡马西平（CBZ）、苯妥英（PHT）、氯硝西泮（CZP）等（表16-7）。

表16-7　传统抗癫痫药物

药名	每日剂量（mg/kg）	半衰期（h）	有效血浓度（μg/ml）	主要不良作用
丙戊酸（VPA）	15～40	8～15	50～100	食欲增加，肥胖，肝损害
苯巴比妥（PB）	3～5	50～160	20～40	嗜睡，多动，兴奋，皮疹
卡马西平（CBZ）	10～30	8～20	4～12	皮疹，白细胞减少，肝损害
苯妥英（PHT）	3～6	12～30	10～20	牙龈增生，毛发增多，共济失调，皮疹，白细胞减少，肝损害
扑痫酮（PRI）	10～25	10～15	6～15	同苯巴比妥
氯硝西泮（CZP）	0.02～0.2	20～40	0.013～0.09	嗜睡，呼吸道分泌物增多，肌肉松弛
乙琥胺（ESM）	10～40	20～50	40～100	胃肠道症状

（2）抗癫痫新药：近年来有不少新型抗癫痫药上市，开始主要用于难治性癫痫的治疗。随着临床经验的增加，有的新药逐渐成为一线用药，现简介如下：①托吡酯（topiramate，TPM）：广谱抗癫痫药，每日维持量是3～6mg/kg。从1mg/（kg·d）开始，3～4周增加到有效剂量。主要不良反应是少汗低热、食欲减退、体重不增、思维慢、找词困难等；②拉莫三嗪（lamotrigin，LTG）：广谱抗癫痫药，每日剂量是5～15mg/kg；若与VPA合用，则减至1～5mg/（kg·d）。主要不良反应是皮疹、困倦、共济失调、胃肠道反应等；③氨己烯酸（vigabatrin，VGB））：广谱抗癫痫药，对婴儿痉挛有特效，主要副作用是视野缺失、嗜睡、精神不振等；④奥卡西平（oxcarbazepine，OXC）：对局灶性发作效果较好，用量是10～40mg/（kg·d），主要不良反应是皮疹和低钠血症；⑤左乙拉西坦（Levetiracetam，LEV）：广谱抗癫痫药，每日20～50mg/kg，主要不良反应是易激惹、乏力等；⑥其他还有加巴喷丁（gabapentin）、非氨酯（felbamate）、氯巴占、唑尼沙胺、替加平等，国内尚无应用经验。

（四）手术治疗　主要适用于规范的药物治疗无效或效果不佳、频繁发作影响患儿的日常生活且适于手术者。主要手术方法有癫痫灶切除、胼胝体部分切开、病变半球切除术等。局灶性癫痫，定位明确，切除癫痫灶不引起神经功能缺陷者手术效果较好，如颞叶癫痫。

（五）其他疗法　如生酮饮食，迷走神经刺激，γ刀等。

（六）癫痫持续状态的治疗

1. 原则　①尽快控制发作；②保持呼吸道通畅；③保护脑和其他重要脏器功能，防治并发症；④病因治疗；⑤发作停止后，给予抗癫痫药物以防再发。

2. 控制发作　①首选苯二氮䓬类快速止惊药物。国外多用劳拉西泮0.05～0.1mg/kg（一次最大不超过4mg）静脉注射，国内无此药物，多用地西泮0.25～0.5mg/kg静脉注射（速度每分钟约1mg，新生儿每分钟0.1～0.2mg），必要时20分钟后可再用，24小时内可用2～4次。另外还可用氯硝西泮每次0.01～0.06mg/kg或咪达唑仑0.1～0.2mg/kg缓慢静脉注射。此类药物可抑制呼吸，用时需注

意；②苯妥英钠：可先给予负荷量15～20mg/kg，分2次静脉注射（每分钟＜1mg/kg）；24小时后给予维持量每日5mg/kg；③苯巴比妥：负荷量20mg/kg，分次静注（速度每分钟＜50mg）或肌注，24小时后改为维持量3～5mg/（kg·d）；④其他：还可用10%水合氯醛（0.5mg/kg）稀释灌肠；也可用丙戊酸钠静脉注射。若仍不能控制，可在备好气管插管和辅助呼吸设备的情况下使用硫喷妥钠等麻醉药物。

第六节 惊 厥

惊厥（convulsion）是痫性发作的常见形式，以强直或阵挛等骨骼肌运动性发作为主要表现，常伴意识障碍。惊厥及其他形式的痫性发作也可在小儿许多急性疾病过程中出现，它们因急性原发病而出现，又随原发病结束而消失，因而此类惊厥不能诊断为癫痫。只有慢性的反复痫性发作才能诊断为癫痫。

小儿时期急性疾病中惊厥发作有以下特征：

1. 惊厥是儿科临床常见急症。儿童期发生率约4%～6%，较成人高10～15倍。年龄愈小发生率愈高。

2. 易有频繁或严重发作，甚至惊厥持续状态。

3. 新生儿及婴儿常有不典型惊厥发作，如表现为面部、肢体局灶或多灶性抽动、局部或全身性肌阵挛，或表现为突发瞪眼、咀嚼、流涎、呼吸暂停、青紫等不显性发作（subtle seizures）。

4. 引起惊厥的病因众多复杂。

【病因分类与特点】

（一）感染性病因

1. 颅内感染　如由细菌、病毒、寄生虫、真菌引起的脑膜炎或脑炎。

常表现为反复而严重的惊厥发作，大多出现在疾病初期或极期。伴有不同程度意识障碍和颅压增高表现。脑脊液检查对诊断和鉴别诊断有较大帮助。

2. 颅外感染　非颅内感染性疾病引起的惊厥发作。

（1）热性惊厥：是儿科最常见的急性惊厥。

（2）感染中毒性脑病：大多并发于败血症、重症肺炎、菌痢、百日咳等严重细菌性感染疾病中。与感染和细菌毒素导致急性脑水肿有关。通常于原发病极期出现反复惊厥、意识障碍与颅压增高症状。检查脑脊液除发现压力增高外，常规、生化均正常。

（二）非感染性病因

1. 颅内疾病

（1）颅脑损伤与出血：如产伤、颅脑外伤和脑血管畸形等各种原因引起的颅内出血。伤后立即起病，反复惊厥伴意识障碍和颅压增高，颅脑CT对诊断有重要价值。

（2）先天发育畸形：如颅脑发育异常、脑积水、神经皮肤综合征等。大多表现为反复发作，常伴有智力和运动发育落后。

（3）颅内占位性病变：如天幕上、大脑半球的肿瘤、囊肿或血肿等。除反复惊厥发作外，伴颅压增高和定位体征，病情进行性加重，头颅影像学检查对诊断起决定作用。

2. 颅外（全身性）疾病

（1）缺氧缺血性脑病：如分娩或生后窒息、溺水、心肺严重疾病等。窒息后立即起病，反复惊厥伴意识障碍和颅压增高，头颅影像学对诊断起重要作用。

（2）代谢性疾病：包括：①水电解质紊乱：重度脱水、水中毒、低血钙、低血镁、低血钠、高血钠和低血糖症均可引起惊厥。患儿均有相应临床表现及其基础病因。血渗透压、电解质和血糖测定有助诊断，病因治疗能迅速控制惊厥发作；②肝肾衰竭和Reye综合征：顽固惊厥伴严重肝、肾

功能异常及电解质紊乱；③遗传代谢性疾病：常见如苯丙酮尿症、半乳糖血症等，表现为进行性加重的惊厥或癫痫发作，有异常代谢相关的特异体征，血、尿中代谢不全产物含量增高；④中毒：如杀鼠药、农药和中枢神经兴奋药中毒。大多有顽固惊厥发作伴意识障碍及肝、肾功能损伤。

【热性惊厥】 热性惊厥（febrile seizures，FS）的发作均与发热性疾病中体温骤然升高有关。由于有明显的诱发原因，国际抗癫痫联盟不主张把FS诊断为癫痫。

FS又是小儿时期最常见的惊厥性疾患，儿童期患病率3%～4%，首次发作年龄多于生后6个月至3岁间，平均18～22个月。男孩稍多于女孩。绝大多数5岁后不再发作。患儿常有FS家族史，对若干大家系连锁分析提示常染色体显性遗传伴不同外显率的可能性，基因位点在19p和8q13-21。

（一）临床表现 FS发生在热性疾病初期，体温骤然升高（大多39℃）时，70%以上与上呼吸道感染有关，其他伴发于出疹性疾病、中耳炎等疾病，但绝不包括颅内感染和各种颅脑病变引起的急性惊厥。

单纯性FS（又称典型FS）多数呈全身强直-阵挛性发作，少数也可有其他发作形式，如肌阵挛、失神等。持续数秒至10分钟，可伴有发作后短暂嗜睡。发作后患儿除原发疾病表现外，一切恢复如常，不留任何神经系统体征。在一次发热疾病过程中，大多只有一次，个别有两次发作。约50%的患儿会在今后发热时再次或多次FS发作，大多数（3/4）再次发作发生在首次发作后一年内。

少数FS呈不典型经过，称复杂性FS（complex FS，CFS）。其主要特征包括①一次惊厥发作持续15分钟以上；②24小时内反复发作≥2次；③局灶性发作；④反复频繁的发作，累计发作总数5次以上。单纯性FS与复杂性FS的主要区别见表16-8。

表16-8　单纯性与复杂性热性惊厥的鉴别要点

	单纯性热性惊厥	复杂性热性惊厥
发病率	在FS中约占80%	在FS中约占20%
惊厥发作形式	全身性发作	局限性或不对称
惊厥持续时间	短暂发作，大多数在5～10分钟内	长时间发作，≥15分钟
惊厥发作次数	一次热程中仅有1～2次发作	24小时内反复多次发作
热性惊厥复发总次数	≤4次	≥5次

若干因素使FS患儿发生癫痫的危险性增加，称为癫痫危险因素，主要包括：①CFS；②直系亲属中癫痫病史；③首次FS前已有神经系统发育延迟或异常体征。具有其中2～3个危险因素者，7岁时癫痫发生率平均达9%以上，而无危险因素的FS不到1%。EEG在癫痫危险性的预测上价值尚无定论，故对单纯性FS，一般无需作EEG检查。但对CFS患儿，若EEG中新出现痫性波发放，则可能提示癫痫发生的危险性。

（二）FS的防治 对单纯性FS，仅针对原发病处理，包括退热药物和其他物理降温措施即可。但对有复发倾向者，可于发热病开始即使用地西泮（安定）1mg/（kg·d），分3次口服，连服2～3天，或直到本次原发病体温恢复正常为止。对CFS或总发作次数已达5次以上者，若以安定临时口服未能阻止新的发作，可长期口服丙戊酸或苯巴比妥钠，剂量见表16-7，疗程1～2年，个别需适当延长。其他传统抗癫痫药对FS发作的预防作用较差。

第七节　Reye 综合征

Reye综合征是一种以急性脑病合并以肝脏为主的内脏脂肪变性为特征的临床综合征，因1963年由Reye等首先报告该病而命此名。其发病多与病毒感染有关，临床主要表现为呕吐、意识障碍、惊厥等脑病症状及肝功能异常和代谢紊乱。各年龄段小儿都可患病，无性别差异。近年来西方国家

由于慎用阿司匹林，使该病的患病率大幅度的下降。同时由于医疗水平的不断提高，该病死亡率已由最初的40%以上降至10%左右，死亡原因大多与急性颅内压增高引起的脑病有关。

【病因和发病机制】 病因尚不十分明确，多认为与下列因素有关：①病毒感染：Reye综合征常有前驱疾病，其中上呼吸道感染最多，约占90%，其次是水痘，约占5%～7%。因此认为该病与病毒感染有关，特别是B型流感病毒和水痘病毒感染易诱发该病；②服用水杨酸盐：研究发现病毒感染后服用水杨酸盐（阿司匹林）与该病的发病有关。20世纪80年代有些国家为预防Reye综合征曾适当限制了水杨酸盐的应用。

该综合征的主要损伤部位是线粒体，急性脑病和肝脏的脂肪变性都是线粒体功能障碍的结果。此外肾脏、胰腺、心肌等也可受累。线粒体损伤对氨基酸代谢、脂肪代谢、有机酸代谢和糖代谢都有影响，其中的酶类如鸟氨酸转氨甲酰酶（OTC）、氨基甲酰磷酸合成酶（CPS）、丙酮酸脱氢酶等减少。由于OTC和CPS活性减低，致使尿素循环障碍，不能将体内的氨变成尿素，从而引起高氨血症。脂肪代谢紊乱，短链脂肪酸及游离脂肪酸产生过多，从而抑制了三羧酸循环的氧化磷酸化作用，使细胞产生的ATP减少，这不仅对脑功能有不良影响，而且造成脂肪沉积于细胞内而引起内脏脂肪变性。重症患儿葡萄糖生成不足，肝糖原减少及机体对胰高血糖素缺乏反应，常有低血糖。

【病理】 该综合征的病理特点是弥漫性脑水肿和内脏的脂肪变性。脑组织在光镜下可见神经元和星形胶质细胞肿胀。肝脏呈浅黄色，表明甘油三酯含量增高；光镜下可见肝细胞胞质广泛泡沫样变且伴有脂肪沉积；电镜下见线粒体肿胀和形态学改变，有脂质空泡和糖原消耗，过氧化小体增多，滑面内质网增加。此外肾脏、心肌等也可有类似表现。

【临床表现】 各年龄组小儿均可患病，多在4～12岁之间，农村较城市多见。典型的Reye综合征多见于平素健康的小儿。先有上呼吸道感染等前驱疾病，而后在前驱病的恢复过程中突然出现频繁呕吐、烦躁不安、行为异常，神经系统症状发展迅速，常可很快出现惊厥、昏迷、颅内压增高征，如不及时抢救，可因脑疝而死亡。一般无神经系统定位体征。肝脏轻中度肿大，肝功能异常但一般无黄疸。

临床上自然病程可分为5期：Ⅰ期：主要表现为呕吐、嗜睡、淡漠，实验室检查可发现肝功异常；Ⅱ期：意识模糊、谵妄、不安、过度呼吸、腱反射亢进；Ⅲ期：浅昏迷、可有惊厥、去皮层强直、瞳孔对光反射存在；Ⅳ期：昏迷加深、惊厥、去大脑强直、瞳孔固定；Ⅴ期：昏迷、腱反射消失、呼吸抑制、瞳孔散大固定、全身肌弛缓或间歇性去脑强直、脑电图呈等电位。

婴儿表现常不典型，呕吐较少，惊厥出现早且频，易出现呼吸衰竭。

该病轻重不一，轻者恢复较快，1周内可痊愈；重者可在数日或24小时内进展至Ⅳ～Ⅴ期，甚至死亡，存活者常有后遗症。

【辅助检查】

（一）血生化 肝功异常和代谢紊乱：血清转氨酶升高、乳酸脱氢酶升高、胆红素正常或稍高，淀粉酶也可升高；血氨升高，血糖降低；凝血酶原时间延长。

（二）脑脊液 除压力升高外，余无明显异常。

（三）脑电图 为弥漫性高幅慢波活动，可有痫样放电波。

【诊断】 该病的主要诊断依据是：①前驱病毒感染后出现急性脑病症状；②脑脊液细胞数正常；③肝脏肿大，肝功异常，无黄疸；④代谢紊乱：血氨升高、血糖降低、凝血酶原时间延长等；⑤排除遗传代谢病、中毒等引起的Reye综合征样表现。

【鉴别诊断】

（一）中枢神经系统感染 如病毒、细菌等引起的脑炎、脑膜炎，脑脊液检查可以鉴别。

（二）感染中毒性脑病 常可找到原发病，如重症肺炎、脓毒血症、细菌性痢疾等。

（三）中毒 某些药物中毒，如灭鼠药、有机磷农药、丙戊酸等均可引起急性脑病症状和肝功能异常，应注意鉴别。临床上有怀疑时，应详细询问病史，必要时进行毒物检测。其他原因引起的

中毒亦应注意。

（四）遗传代谢病 近年来对Reye综合征的研究发现了一些遗传代谢病在临床上酷似Reye综合征，如尿素循环酶（OTC、CPS）缺陷引起的高氨血症、脂肪酸氧化或氧化磷酸化代谢缺陷、有机酸尿症等，需通过详细询问病史和遗传学检查进行鉴别。

【治疗】 应尽早诊断及时治疗。治疗原则是积极控制脑水肿、降低颅内压、纠正代谢紊乱，加强护理，做好各种对症处理。并避免使用水杨酸及酚噻嗪类药物。

（一）降低颅内压 进展迅速的脑水肿和颅内高压可危及患儿生命，因此应及时降低颅内压，可用20%甘露醇，每次1g/kg，每4～6小时1次。同时可配合其他有益措施，如抬高头位、机械通气及激素和利尿剂的应用等。

（二）纠正代谢紊乱 因患儿常有低血糖，可给予10%～15%的高渗葡萄糖纠正。同时注意维持水电解质及酸碱平衡。

（三）对症治疗和支持治疗 如惊厥时应给予止惊剂，如苯巴比妥5～10mg/kg，肌肉注射，必要时可重复应用。

第八节 脑性瘫痪

脑性瘫痪（cerebral palsy）简称脑瘫，亦称Litter病。是指从出生前到出生后之脑发育早期，由多种原因引起的非进行性的脑损害及发育缺陷所致的中枢性运动障碍及姿势异常，并可伴有智力低下、癫痫、感知觉障碍、语言及精神行为异常等。是引起小儿机体运动残疾的主要疾病之一。诊断时需除外进行性疾病所致的中枢性瘫痪及正常小儿暂时的运动发育落后。其发病率国外报道为1.2‰～2.5‰活婴，我国1995～1997年对浙江、江苏部分地区进行脑瘫流行病学调查，发现7岁以下小儿脑瘫患病率约为1.5‰～1.8‰。1997～1998年对黑龙江等六省（区）1～6岁小儿进行脑瘫流行病学调查，脑瘫患病率为1.92‰。脑瘫患儿中，男孩多于女孩，男:女在1.13：1至1.57：1之间。

【病因】 本病的致病因素较多，有的患儿可能是多种因素所造成。约有三分之一的病例目前临床上难以确定原因。一般可将病因分为三类：①出生前因素：主要由于宫内感染、缺氧、中毒、接触放射线、孕妇营养不良、妊高征及遗传因素等引起的脑发育不良或脑发育畸形；②出生时因素：主要为早产、过期产、多胎、低出生体重、窒息、产伤、缺血缺氧性脑病等；③出生后因素：各种感染、外伤、颅内出血、胆红素脑病等。但存在这些致病因素的患儿并非全部发生脑瘫，因此只能将这些因素视为可能发生脑瘫的危险因素。其中早产、低出生体重、多胎、脑发育不良、出生时窒息、缺氧缺血性脑病、产伤、胆红素脑病、宫内感染等被视为可能发生脑瘫的主要危险因素。

近年来，遗传因素在脑瘫中的作用逐渐被人们所重视。脑瘫患儿近亲中有癫痫、脑瘫及智力低下者较正常人群中要高；而分娩中同等程度的损伤，在有些小儿出现明显的神经系统障碍，在另一些小儿并不引起神经系统障碍，提示有遗传因素的可能。因此，对脑瘫病因学的研究应关注胚胎发育生物学领域，重视对受孕前后有关的环境和遗传因素研究。

【病理】 其病理变化与病因有关，可见各种畸形与发育不良。但最常见的还是不同程度的大脑皮质萎缩和脑室扩大，可有神经细胞减少及胶质细胞增生。脑室周围白质软化变性，可有多个坏死或变性区及囊腔形成。胆红素脑病可引起基底节对称性的异常髓鞘形成过多，称为大理石状态（status marmoratus）。出生时或出生后的损伤以萎缩、软化或脑实质缺损为主。

【临床表现】

（一）基本表现 脑瘫患儿最基本的临床表现是运动发育异常，其特征是运动发育落后、肌张力异常、姿势异常和多种神经反射异常。

1. 运动发育落后和主动运动减少 患儿的粗大运动（竖颈、翻身、坐、爬、站立、行走）以及

手指的精细动作发育等均落后于同龄正常儿，瘫痪部位肌力降低，主动运动减少。

2. 肌张力异常　肌张力异常是脑瘫患儿的特征之一，多数患儿肌张力升高，称之为痉挛型。肌张力低下型则肌肉松软，而手足徐动型则表现为变异性肌张力不全。

3. 姿势异常　在脑瘫患儿表现的非常突出，其异常姿势多种多样，异常姿势与肌张力不正常和原始反射延迟消失有关。

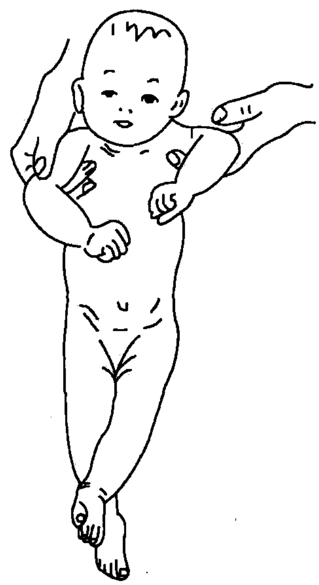
4. 反射异常　痉挛型脑瘫患儿腱反射活跃或亢进，有些可引出踝阵挛及巴氏征阳性。脑瘫患儿还常表现为原始反射延缓消失，保护性反射减弱或延缓出现。

正常小儿4个月直立位时，将躯干向左右倾斜时头能保持中立位；4～5个月小儿扶成坐位时，突然向一侧倾斜其躯干时，能伸出上肢做支持状；8～9个月能引出"降落伞反射"，脑瘫患儿不能引出这些相应的保护性动作。

（二）临床分型

1. 根据瘫痪的不同性质，可分为以下不同类型。

（1）痉挛型（spasticity）　病变累及锥体束。表现为肌张力增高，肢体活动受限。是脑瘫中最常见的类型。约占全部病儿的60%～70%。图16-15。


图16-15　痉挛型脑瘫直立位姿势

（2）手足徐动型（athetosis）　约占脑瘫20%，主要病变在锥体外系统，表现为难以用意志控制的不自主运动。当进行有意识运动时，不自主、不协调及无效的运动增多，紧张时加重，安静时减少，入睡后消失。由于颜面肌、舌肌、口咽肌运动受累，常伴有喂养困难，经常作张嘴伸舌状，语言障碍明显。单纯手足徐动型脑瘫腱反射不亢进，不表现巴氏征阳性。1岁以内患儿常表现肌张力低下，随年龄增大肌张力逐渐变为"僵硬"，呈齿轮状增高。本型患儿智力障碍一般不严重。

（3）强直型（rigidity）　此型很少见到，也为锥体外系性脑瘫，系苍白球或黑质受损害所致。由于全身肌张力显著增高，身体异常僵硬，运动减少。四肢做被动运动时，主动肌和拮抗肌有持续的阻力；肌张力呈铅管状或齿轮状增高，常伴有严重智力低下。

（4）共济失调型（ataxia）　表现为小脑症状，步态不稳，走路时两足间距加宽，四肢动作不协调，上肢常有意向性震颤，肌张力低下，腱反射不亢进。

（5）震颤型（tremor）　此型很少见。表现为四肢震颤，多为静止震颤。

（6）肌张力低下型（atonia）　表现为肌张力低下，四肢呈软瘫，自主运动很少，但可引出腱反射。仰卧时四肢呈外展外旋位，俯卧时，头不能抬起。本型常为过渡形式，婴儿期后大多可转为痉挛型或手足徐动型。

（7）混合型　上述类型中，两种或两种以上类型同时存在一个患儿身上，称为混合型。其中痉挛型与手足徐动型常同时存在。

2006年我国脑瘫学术会议上决定把脑瘫分为6型，即痉挛型，不随意运动型，强直型，共济失调型，肌张力低下型和混合型。

2. 根据瘫痪受累部位，可分为以下几种情况。

（1）单瘫（monoplegia）　仅一个上肢或下肢出现运动障碍，此型较轻。

（2）偏瘫（hemiplegia）　运动障碍仅累及一侧肢体，通常上肢重于下肢。

（3）截瘫（paraplegia）　双下肢受累明显，躯干及上肢正常。

（4）双瘫（diplegia）　运动障碍不对称地累及两侧肢体，下肢重于上肢。

（5）三肢瘫（triplegia）　三个肢体瘫痪。

（6）四肢瘫（guadriplegia）　四肢均瘫痪，上下肢严重程度类似。常累及躯干部。

（7）双重偏瘫（double hemiplegia）　四肢均受累，上肢重于下肢。左右两侧可不对称。

（三）伴随症状或疾病　脑瘫患儿除运动障碍外，常合并其他功能异常。①智力低下是运动障碍以外最常见的症状。约占脑瘫患儿的50%～75%，以痉挛型四肢瘫、肌张力低下型、强直型多见，手足徐动型较少见；②10%～40%脑瘫患儿合并癫痫，以偏瘫、痉挛性四肢瘫患儿多见；③眼部疾患如斜视、屈光不正、视野缺损、眼球震颤等，发生频率可达20%～50%；④其他还可有听力障碍、语言障碍、精神行为异常等，此外，胃食管反流，吸入性肺炎等也较常见。痉挛型患儿还可出现关节脱臼、脊柱侧弯等。

【诊断和鉴别诊断】　脑瘫的诊断主要依靠病史及体格检查。神经系统影像学检查，可以发现颅脑结构有无异常，对探讨脑瘫的病因及判断预后可能有所帮助。对于合并癫痫者，可做脑电图检查，以确定癫痫发作类型和指导治疗。脑瘫应在婴儿时期就出现中枢性运动障碍症状；诊断时需除外进行性疾病（如各种代谢病或变性疾病）所致的中枢性瘫痪及正常小儿一过性发育落后。另外，Werdnig-Hoffmann型脊肌萎缩症、先天性肌营养不良及其他各种进行性神经肌肉疾病亦应注意鉴别。

【治疗】　主要目的是促进各系统功能的恢复和发育，纠正异常姿势，减轻其伤残程度。

（一）治疗原则

1. 早期发现、早期治疗　婴幼儿运动系统处于快速发育阶段，早期发现运动异常，尽快加以纠正，容易取得较好疗效。

2. 促进正常运动发育、抑制异常运动和姿势　按小儿运动发育规律，进行功能训练，循序渐进，促使小儿产生正确运动。

3. 综合治疗　利用各种有益的手段对患儿进行全面、多样化的综合治疗，除针对运动障碍进行治疗外，对合并的语言障碍、智力低下、癫痫、行为异常也需进行干预。还要培养患儿对日常生活、社会交往及将来从事某种职业的能力。

4. 家庭训练与医生指导相结合　脑瘫的康复是个长期的过程，患儿父母必须树立信心，在医生指导下，学习功能训练手法，坚持长期治疗。

（二）功能训练

1. 躯体训练（physical therapy）　主要训练粗大运动，特别是下肢的功能，利用机械的、物理的手段，针对脑瘫所致的各种运动障碍及异常姿势进行的一系列训练，目的在于改善残存的运动功能，抑制不正常的姿势反射，诱导正常的运动发育。常用的有Vöjta、Bobath等方法。

2. 技能训练（occupational therapy，OT）　训练上肢和手的功能，提高日常生活能力并为以后的职业培养工作能力。

3. 语言训练　包括发音训练、咀嚼吞咽功能训练等。有听力障碍者应尽早配置助听器，有视力障碍者也应及时纠正。

（三）矫形器的应用　在功能训练中，常常需用一些辅助器和支具，矫正小儿异常姿势，如行走矫形器可促进足踝骨骼的生理排列，并可降低关节周围肌肉的紧张度。合适的矫形器还有抑制异常反射的作用。

（四）手术治疗　主要适用于痉挛型脑瘫患儿，目的在于矫正畸形、改善肌张力、恢复或改善肌力平衡。如跟腱延长术、闭孔神经前支切除术、选择性脊神经后根切断术、骨关节手术等。

（五）药物治疗　目前尚未发现治疗脑瘫的特效药物，但有些对症治疗的药物可以选用，如可试用小剂量苯海索（安坦）缓解手足徐动型的多动，改善肌张力。苯二氮䓬类药物对于缓解痉挛有一定效果。

（六）其他　如高压氧、针灸、电疗、中药等治疗，对脑瘫的康复也有益处。

第九节 小儿颅内肿瘤

儿童肿瘤中颅内肿瘤的发病率相当高，仅次于白血病而居儿童期肿瘤的第二位，约占儿童期肿瘤的20%。儿童脑瘤多发生于后颅凹或中线部位，原发居多，转移瘤很少。

【流行病学】 儿童颅内肿瘤年发病率为27.6～35.9/百万儿童，在我国每年近5万儿童患颅内肿瘤，儿童时期各年龄组均可发生颅内肿瘤，但好发年龄在10岁以前，高发年龄为5～8岁。在该年龄段之前，随年龄增加脑瘤发病率增加，而在此年龄段之后则随年龄增加而减少，我国大样本调查发现6岁以上儿童发病者占80.4%。儿童颅内肿瘤的总性别分布大致相等，但肿瘤的组织类型及分布部位在男女之间有差别。男性患儿以松果体肿瘤、脉络丛乳头状瘤和畸胎瘤多见；女性以鞍上生殖细胞瘤多见；另外，髓母细胞瘤、室管膜瘤和垂体瘤也多见于男性。从组织病理学来看，小儿颅内肿瘤以神经胶质瘤最多见，约占70%～86%，Matson报道750例儿童颅内肿瘤，前五位分别是星形细胞瘤Ⅰ～Ⅱ级占26.9%，髓母细胞瘤占18.5%，脑干胶质瘤占9.5%，颅咽管瘤占9.1%，室管膜瘤占8.8%。北京天坛医院报告2000例15岁以下儿童颅内肿瘤，星形细胞瘤Ⅰ～Ⅱ级占21.3%，髓母细胞瘤占18.5%，颅咽管瘤占16.6%，室管膜瘤占13.1%，胶质母细胞瘤占5.3%，生殖细胞瘤占3.7%，脑膜瘤及脑膜肉瘤占3.1%，脉络丛乳头状瘤占1.2%。小儿颅内肿瘤的好发部位与成人不同，多发生于小脑幕下，这与小儿髓母细胞瘤发病率较高有关。据统计2～12岁小儿的颅内肿瘤，2/3发生在小脑幕下；但在2岁以下和12岁以上患者中幕上和幕下各占一半。儿童幕上肿瘤多位于第三脑室前或后部及大脑半球，幕下肿瘤多位于第四脑室、小脑蚓部及小脑半球。

【临床表现】 儿童颅内肿瘤的临床表现主要为颅内高压症状和肿瘤引起的局灶症状两类。

（一）颅内高压症状和体征 小儿脑肿瘤好发于中线、后颅窝，故易致脑脊液循环障碍，较早出现颅内高压症状，主要表现为头痛、呕吐、视乳头水肿，婴幼儿可有前囟饱满、颅缝裂开、头围增大和头颅破壶音等。

1. 呕吐 最常见，约70%～85%的患儿有呕吐。在部分患儿（约10%～20%）呕吐是唯一的早期症状，呕吐并不全为喷射性，以清晨或早餐后多见，常在呕吐后能立即进食，其后又很快呕吐，少数患儿可伴有腹痛，早期易误诊为胃肠道疾患。

2. 头痛 70%～75%的患儿有头痛。幕上肿瘤头痛多在额部，幕下肿瘤多在枕部。主要是颅内压增高或脑组织移位引起脑膜、血管或颅神经张力性牵拉所致。头痛可为间歇性或持续性，清晨时较重，有时在呕吐后减轻或消失。

3. 视觉障碍 视乳头水肿可导致视力减退、视野缺损。颅神经受压可导致眼球活动障碍和复视。

4. 其他 颅内高压还可引起血压增高、脉搏变缓、烦躁、淡漠、精神不振等，严重时可出现脑疝，导致瞳孔大小异常，呼吸循环功能障碍。另外婴幼儿由于前囟和颅缝未闭，可以缓冲颅内压而出现相应体征。

（二）局灶症状和体征 与肿瘤的部位、大小及发展速度有关，常见的是：

1. 癫痫发作 多提示肿瘤位于大脑半球。

2. 共济失调 多见后颅窝肿瘤。小脑蚓部肿瘤常为躯干性共济失调，小脑半球肿瘤表现为同侧肢体共济运动障碍，脑干肿瘤因侵犯小脑的传导纤维也可有严重的共济运动障碍。

3. 颅神经受损症状 多组颅神经受损见于脑干肿瘤，如仅视力减退和视野缺损多见于颅咽管瘤。

4. 肢体瘫痪 大脑半球肿瘤可引起偏瘫伴锥体束征阳性，脑干肿瘤可引起交叉性瘫。

5. 内分泌功能障碍 颅咽管瘤、视神经胶质细胞瘤和位于第三脑室前部的畸胎瘤、皮样囊肿等常可出现生长发育落后、性早熟、尿崩症或肥胖等症状，亦可有体温调节失常和嗜睡。松果体的肿瘤患儿可生长发育加快。垂体生长激素腺瘤可致巨人症。

6. 其他 如后颅凹肿瘤可致颈抵抗和强迫头位。

【诊断】 儿童颅内肿瘤的诊断较成人困难。当儿童有反复发作的不明原因的头痛，伴有呕吐或头围增大，要警惕脑肿瘤的可能；对可疑的患儿应作头颅影像学检查。

（一）CT及MRI CT可确定脑瘤病灶的大小、形态、边缘和结构，并可显示周围脑水肿、出血、脑积水和骨质变化，但是软组织分辨率及发现肿瘤的敏感性不如MRI。MRI对钙化灶不敏感，但可清晰显示脂类、出血及血管结构，并能提供良好的解剖背景。由于MRI无骨伪迹，故对小脑、脑干、鞍区和颅底部肿瘤的诊断优于CT。

（二）颅骨X线平片 显示骨缝裂开、指压迹增多、蝶鞍及内听道扩大和颅内钙化斑等。

（三）头颅超声波检查 可见大脑半球占位性病变所致的中线结构移位、脑室扩大等。B型超声波实时超声检查可直接发现颅内肿瘤。

（四）腰椎穿刺 主要用于与颅内感染的鉴别诊断，但对于颅内高压有脑疝危险者，应先降颅压后再行腰椎穿刺。

【鉴别诊断】 小儿因表达能力欠佳及神经系统发育不完善和查体不合作，症状体征常不典型，而且许多症状与小儿其他疾病表现相似，因此极易误诊，应引起高度重视。小儿肿瘤最易误诊为以下几种疾患，应注意鉴别：①脑膜炎或脑炎：小儿肿瘤有发热者占4.1%，当脑脊液呈炎症样改变时或者出现小脑扁桃体下疝引起颈部抵抗时，容易误诊；②胃肠道疾患：颅压增高时患儿有反复进食后呕吐，易误诊为胃肠炎或幽门梗阻及肠蛔虫症；③ 先天性脑积水：婴幼儿脑瘤的头颅增大前囟张力增高及头皮静脉怒张与脑积水表现相似；④血管性头痛：非常多见，有时可与肿瘤引起的头痛混淆；⑤尿崩症：多为鞍区肿瘤的一个症状而非一种疾病；⑥眼科疾病：脑瘤引起视乳头水肿和继发性视神经萎缩可影响视力视野，易误诊为视乳头炎和视神经炎；⑦癫痫：10%左右的儿童脑瘤患者有癫痫发作；⑧小脑性共济失调。

【治疗】 小儿颅内肿瘤以手术切除为主，对多数肿瘤，术后可辅以放射治疗。恶性胶质瘤可用化疗或免疫治疗。

（一）手术治疗 手术时应尽可能行肿瘤全切除；保证术后能缓解颅内高压；手术应解除或至少部分解除对重要神经结构的压迫；不能全切除的肿瘤，应尽量多切除以达到充分减压为后期放疗、化疗创造条件；对脑脊液循环梗阻者，要解除梗阻，恢复脑脊液循环通畅。

（二）放射治疗 放疗适用于恶性程度高或手术不能完全切除及术后复发性肿瘤。不同类型的肿瘤细胞对放疗的敏感性不同，小儿髓母细胞瘤、生殖细胞瘤对放疗敏感，应列为术后常规辅助治疗，其次，部分类型胶质细胞瘤对放疗也有一定效果。实质性肿瘤的放疗优于囊性肿瘤，供血丰富的肿瘤对放疗的反应通常良好。对于年龄小于3岁的患儿，应注意放射治疗对发育脑组织的长期副作用，可引起放射性脑坏死、甲状腺功能低下，生长发育迟缓、智商降低等并发症。近年来利用高剂量分割照射（hyperfraction radiotherapy，HFRT）、瘤腔间质内放疗（interstitial irradiation，Ⅱ）和立体定向放射神经外科（sterotatic radioneurosurgery）来提高放疗效果减少副作用的研究取得了一定进展。

（三）化学治疗 化疗原则上是用于恶性肿瘤术后，与放疗协同进行，复发颅内恶性肿瘤也是化疗的指征，对儿童髓母细胞瘤的脊髓内播散种植化疗可作首选方法。给药途径视药物的特征可选择口服、静脉、动脉灌注等方式。常用的化疗药物有顺铂、长春新碱、氨甲蝶呤等。近年，对婴幼儿采用术后早期化疗来延迟放疗开始时间而不影响疾病控制效果的研究及大剂量多元联合化疗后辅以自体骨髓移植（high dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue）来减少化疗副作用的研究成为热点。

（四）免疫治疗

1. 特异性治疗　即用肿瘤特异抗原、免疫血清或免疫活性细胞来调动机体自身的抗病力。

2. 非特异治疗　给予卡介苗、短棒状杆菌、干扰素、胸腺素等诱发T细胞的免疫活性。

3. 生物反应饰物（modifier）辅助治疗　如给予自体照射细胞或注入致敏的免疫细胞，如肿瘤浸润淋巴细胞、淋巴因子激活的细胞（LAK）等。

（五）基因治疗 基因治疗已部分用于临床，其方法为用各种抗癌因子通过转基因途径，在脑内表达其产物，抑制癌细胞增殖。

【预后】 小儿颅内肿瘤的预后主要取决于：①肿瘤的大小、部位；②肿瘤的组织学类型；③手术切除程度；④术后放疗和（或）化疗；⑤是否转移和复发等。小儿颅内肿瘤的预后较成人差，主要是因为小儿颅内肿瘤恶性者多及良性肿瘤位置深在险要部位而切除困难。

第十节 重症肌无力

儿童期重症肌无力（myasthenia gravis，MG）属于自身免疫性疾病，主要累及神经肌肉接头处（neuromuscular junction，NMJ）突触后膜上乙酰胆碱受体，从而导致神经肌肉接头处传导障碍。临床上表现为骨骼肌无力，其特点是疲劳时加重，休息或用胆碱酯酶抑制剂后症状减轻。

【病因和发病机制】 正常神经肌肉接头处（突触）由运动神经末梢（突触前膜）、突触间隙和肌膜（突触后膜）三部分组成。突触前膜膨大无髓鞘，内含储存神经递质乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）的许多囊泡，神经冲动电位促使神经末梢向突触间隙释放Ach，Ach与突触后膜上的乙酰胆碱受体（Ach-R）结合，引起终板膜上Na^+通道开放，产生动作电位。

MG的本质是自身免疫反应性损伤，其攻击的靶子是神经肌肉接头处触突后膜上的乙酰胆碱受体，因而患者血液中存在抗Ach-R抗体。Ach-R抗体不仅可直接破坏Ach-R和突触后膜，使Ach-R数目减少，突触间隙增宽，而且还可与Ach竞争Ach-R结合部位。因此虽然突触前膜释放Ach的量正常，但在重复神经冲动过程中，患儿Ach与Ach-R结合的几率越来越少，导致临床出现肌肉病态性易疲劳现象。抗胆碱酯酶可抑制Ach的降解，增加其与受体结合机会，从而增强终板电位，可使肌力改善。

MG免疫学异常的病因迄今尚无定论。有人认为与胸腺的慢性病毒感染有关，且与人类白细胞抗原（HLA）型别有关。一般女性患者，发病较早，伴胸腺增生的患者以HLA-A_1B_8及Dw_3多见；而男性患者，发病较晚，伴胸腺瘤患者以HLA-A_2A_3居多。因而小儿患者，女性较多，且合并胸腺瘤者少见。

【临床表现】

（一）儿童期重症肌无力 大多在婴幼儿期发病，2～3岁是发病高峰，女孩多见。临床主要表现三种类型：

1. 眼肌型　最多见。单纯眼外肌受累，多数从一侧开始，然后发展至两侧，表现为眼睑下垂，睁闭眼无力。部分患儿可同时有其他眼外肌受累症状，如眼球外展、内收或上、下运动障碍，引起复视或斜视等。其肌无力的特征是晨轻暮重，休息后减轻，反复用力睁闭眼则可使症状加重。

2. 脑干型　主要表现为第Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ等后组颅神经所支配的咽喉肌群受累。突出症状是吞咽困难、构音障碍、声音嘶哑等。

3. 全身型　主要表现为四肢和躯干肌肉的疲劳无力，轻者仅表现为运动时的极易疲劳，严重者可致患儿卧床难起，甚至可因呼吸肌无力而引起重症肌无力危象。

少数患儿兼有上述2～3种类型，或由1种类型逐渐发展为混合型。病程经过缓慢，其间可交替地完全缓解或复发，呼吸道感染可使病情加重。小儿MG很少与胸腺瘤并存，但偶可继发于桥本氏甲状腺炎等引起的甲状腺功能低下。约2%的患儿有家族史，提示这些患儿的发病与遗传因素有关。

（二）新生儿期重症肌无力 病因特殊，包括两种类型：

1. 新生儿暂时性重症肌无力　又称新生儿一过性重症肌无力，仅见于MG母亲所生新生儿，如母亲患MG，约1/7的新生儿因体内遗留母亲抗Ach-R抗体，可能于生后出现全身肌肉无力，严重者需要呼吸机辅助呼吸或胃管喂养。眼肌无力症状少见。如度过危险期，数天或数周后，婴儿体内的抗Ach-R抗体消失，肌力即可恢复正常，且以后并不存在发生MG的特别危险性。

2. 先天性重症肌无力　又名新生儿持续性重症肌无力，本型多有家族史，可呈常染色体隐性遗传，因遗传性Ach-R离子通道异常而患病，与母亲是否患MG无关。患儿出生后全身肌无力和眼外肌受累，症状很难自然缓解，胆碱酯酶抑制剂和血浆交换治疗多无明显效果。

（三）肌无力危象和胆碱能危象　重症肌无力患儿可突然出现两种不同的危象。一种是重症肌无力危象，是指患儿本身病情加重或治疗不当引起呼吸肌无力所致的严重呼吸功能不全状态，此种危象患儿常有反复感染，低钠血症，脱水酸中毒或不规则用药史。另一种是胆碱能危象，除有明显肌无力外，还有抗胆碱酯酶药物过量的临床表现，如面色苍白、腹泻、呕吐、高血压、心动过缓、瞳孔缩小及黏膜分泌物增多等。如遇上述症状不典型的病例，可借肌注腾喜龙1mg做鉴别诊断或指导治疗。如患儿用药后症状改善，则考虑为肌无力危象，仍可继续应用抗胆碱酯酶药物。如用药后症状加重，则考虑为胆碱能危象，应停用抗胆碱酯酶药物。

【诊断与鉴别诊断】　根据病史和疲劳试验，典型者诊断不难。以下检查有利于确定诊断。

1. 药物诊断性试验　当临床表现怀疑该病时，腾喜龙（tensilon）或新斯的明（neostigmine）药物试验有助于诊断。前者是胆碱酯酶的短效抑制剂，显效迅速，但有时可导致心律失常，故一般不用于婴儿。用于儿童时每次0.2mg/kg（最大不超过10mg），静脉或肌注，用药后1分钟即可见肌力明显改善，2～5分钟后作用消失。

新斯的明虽显效较慢，但很少有心律失常不良反应。每次0.04mg/kg，肌肉注射，或新生儿0.1～0.15mg，儿童0.25～0.5mg，最大不超过1mg。最大作用在用药后15～40分钟。婴儿反应阴性而又高度怀疑本病时，可于4小时后加量为0.08mg/kg。为防治新斯的明引起的面色苍白、腹痛、腹泻、心率减慢、气管分泌物增多等毒蕈碱样不良反应，注射该药前应先备好阿托品，一旦出现上述症状，可肌肉注射阿托品0.01mg/kg。

2. 肌电图检查　神经重复电刺激（repetitive stimulation）检查对诊断该病有重要价值。其特征是在重复电刺激中反应电位波幅快速降低。

3. 血清抗Ach-R抗体检查　阳性者对诊断有重要意义，但阴性者并不能排除该病。阳性率因检测方法不同而有差异。婴幼儿阳性率低，以后随年龄增加而增高。眼肌型（约40%）又较全身型（70%）低。

该病应与脊髓灰质炎的延髓型、急性多发性神经根炎、脑干脑炎、脑肿瘤、进行性肌营养不良、线粒体肌病等相鉴别。严重的婴儿腹泻缺钾时也可发生肌无力现象，但常以颈、腹部肌群和心肌先受累，必要时行心电图及血钾水平检查可帮助鉴别。

【治疗】　对有症状的MG患儿应长期服药治疗，以免肌肉废用性萎缩和肌无力症状进一步加重。

1. 胆碱酯酶抑制剂　是多数患儿的主要治疗药物。首选药物为溴吡啶斯的明，口服量新生儿每次5mg，婴幼儿每次10～15mg，年长儿20～30mg，最大量每次不超过60mg，每日3～4次。根据症状控制的需求和是否有毒蕈碱样不良反应发生，可适当增减每次剂量与间隔时间。

2. 糖皮质激素　可抑制Ach-R抗体生成，减轻神经肌肉接头处突触后膜Ach-R的自身免疫性损伤。各种类型MG均可使用糖皮质激素，长期规则应用可明显降低复发率。首选药物为泼尼松，1～2mg/（kg·d），待症状完全缓解后再维持4～8周，然后逐渐减量达到能够控制症状的最小剂量，每日或隔日清晨顿服，总疗程2年。要注意部分患儿在糖皮质激素治疗开始的第1～2周可能有一过性肌无力加重，故最初使用时最好能短期住院观察。对于口服效果不佳或症状较重者可用激素冲击疗法。不论是口服还是冲击疗法均应注意皮质激素的副作用。

3. 胸腺切除术　一般来说，对于儿童MG患儿胸腺切除应慎重。但药物确实难以控制的病例可考虑胸腺切除术。

4. 静脉注射丙种球蛋白（IVIG）和血浆交换疗法　对部分患者有效，但两者价格均昂贵，且一次治疗维持时间短暂，需重复用药以巩固疗效，故主要适用于难治性MG或MG危象的抢救。IVIG剂量按400mg/（kg·d），连用5天。

5. 重症肌无力危象治疗　①保证呼吸道通畅及呼吸功能，必要时经口或经鼻插管，并应用人工呼吸器；②立即肌肉注射新斯的明，并继续给予抗胆碱酯酶药物，维持药物有效血浓度；③激素治疗，开始选用氢化可的松，剂量为5～8mg/（kg·d），持续用7～10天，症状明显好转后改为口服泼尼松，剂量为1mg/（kg·d）；④积极控制感染，应禁用竞争突触后膜乙酰胆碱受体的抗生素。

6. 其他　对于激素疗效不佳者可用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。另外在MG的治疗过程中应禁用加重神经肌肉接头传递障碍的药物，如氨基糖甙类抗生素、普鲁卡因酰胺、心得安、奎宁等。

【预后】　眼肌型起病两年后仍无其他肌群受累者，将很少发展为其他类型，多数患儿经数月或数年可自然缓解或病情稳定。据统计最初几年的死亡率为5%～7%。死于MG本身者，多数病程在1年之内；死于继发感染者，多见于病后5～10年的患儿；死于呼吸功能衰竭者，多见于病后10年以上的患儿。

第十一节　进行性肌营养不良

进行性肌营养不良（progressive muscular dystrophy）是一组遗传性的肌肉变性疾病，其特征为进行性的肌肉无力和萎缩。根据遗传方式、起病年龄、受累部位、病程和预后等因素，分为数种不同的临床类型，其中以假性肥大型肌营养不良最常见。

【病因和发病机制】　本组疾病均为遗传性疾病，但遗传方式不一，如假性肥大型肌营养不良属X连锁隐性遗传，面肩肱型肌营养不良属常染色体显性遗传，肢带型肌营养不良属常染色体隐性遗传等。其中对于假性肥大型的病因及发病机制研究比较深入，早在20世纪80年代初就确认其基因定位于Xp21，1986年Hoffman 和Kunkel成功克隆出DMD基因，该基因大小为2.4Mbp，其cDNA为14kb，编码一个分子量为427kD的蛋白质，称为抗肌萎缩蛋白（dystrophin）。抗肌萎缩蛋白是一种细胞骨架蛋白，位于肌膜的内侧，其氨基端与肌动蛋白连接，羧基端与肌膜的糖蛋白复合物结合。如果dystrophin基因突变而使肌细胞缺少该蛋白，则可损伤肌细胞膜的功能，可使细胞内成分如肌酸激酶（CK）逸出和Ca^{2+}过多流入肌纤维，造成肌肉的变性坏死而发病。

【病理】　各型的病理变化大致相同，包括肌纤维的坏死再生和结缔组织增生。其中Duchenne型肌营养不良（DMD）的肌纤维坏死最为显著，病变早期显微镜下可见肌纤维呈匀质样变性（opaque fibers），继之出现肌纤维坏死伴吞噬反应，坏死纤维可成群或散在分布。至晚期可见肌内膜明显增生，肌组织被大量的脂肪和结缔组织取代。心肌可有脂肪浸润变性。Becker 型肌营养不良（BMD）和多数肢带型肌营养不良患者的肌纤维坏死相对轻微，呈现慢性病理过程。DMD和BMD的肌活检标本用免疫组化染色可见dystrophin缺失或明显减少（彩图16-16和彩图16-17）。肢带型肌营养不良的各亚型也可应用免疫组织化学的方法发现各自不同的蛋白缺陷。强直性肌营养不良的病理改变与其他类型肌营养不良有所不同，其主要特征为肌膜核内移、大量的肌浆块形成以及Ⅰ型肌纤维优势和选择性Ⅰ型纤维萎缩。

【临床表现】　各型的临床表现均与肌无力和肌萎缩有关，但由于起病年龄、受累部位和进展速度的不同，临床表现也有较大差别。

（一）假性肥大型肌营养不良　根据抗肌萎缩蛋白表达程度的不同，又分为两种类型。

1. Duchenne肌营养不良（DMD）　是最常见的类型，在男活婴中的发病率约为1/3600。婴儿时期很少有症状，或仅有运动发育稍落后，但此时如果做血液检查可发现CK明显升高。多数患儿在3岁以后开始出现症状，下肢无力较上肢明显，走路摇摆，犹如鸭行步态，上楼梯及蹲位站立时困难，容易跌倒。由仰卧起立时，必须先翻身转为俯卧位，然后以双手撑地成跪位，继而两膝关节伸直用双手和双腿共同支起躯干，再用双手依次撑在胫前、膝、大腿前方，才能逐步使躯干伸直而

成立位，这种起立过程称为Gowers征（图16-18），是该病较为特征性的表现。肩胛带肌肉受累，举臂无力。前锯肌和斜方肌受累，不能固定肩胛内缘，使肩胛游离呈翼状竖立于背部，称"翼状肩胛"，当双臂前推时最为明显。双侧腓肠肌肥大，触之坚硬，此外三角肌、冈上肌、股外侧肌也可肥大。四肢近端、躯干、颈部肌肉等逐渐萎缩。早期膝腱反射即可减弱，跟腱可发生挛缩甚至引起骨骼变形。患儿肌无力逐渐加重，部分患儿智能也逐渐落后。至10～12岁左右大多已无法行走，且多于20岁前因心肺合并症死亡，仅25%左右的病儿可活至20岁以后。

2. Becker肌营养不良（BMD） 较DMD少见。可能因dystrophin功能部分缺失而致起病晚，进展慢。平均起病年龄是11岁，25～30岁左右常不能行走，50～60岁左右死亡，有的寿命更长。心肌受累少，智力多正常。

（二）Emery-Dreifuss肌营养不良 亦属X连锁隐性遗传，致病基因定位于Xq28，编码一种核膜蛋白Emerin。该病多在10岁以前发病，也有青少年或成年发病者，早期即可出现关节挛缩和强直性脊柱综合征。进展慢，无假性肥大，常可存活至中年以上。可合并严重心肌受累而致心律失常。

（三）面肩肱型肌营养不良（facioscapulohumeral muscular dystrophy） 常染色体显性遗传，95% 的患者致病基因定位于4q35。该病多在少儿或青年期起病，面部肌肉常最先受累，表现为眼闭合无力，吹哨、鼓腮困难等，以后病变可逐渐波及肩胛带肌肉（出现翼状肩胛）、三角肌、肱二头肌、肱三头肌，而后发展至下肢肌，病情进展缓慢，心肌一般不受累。

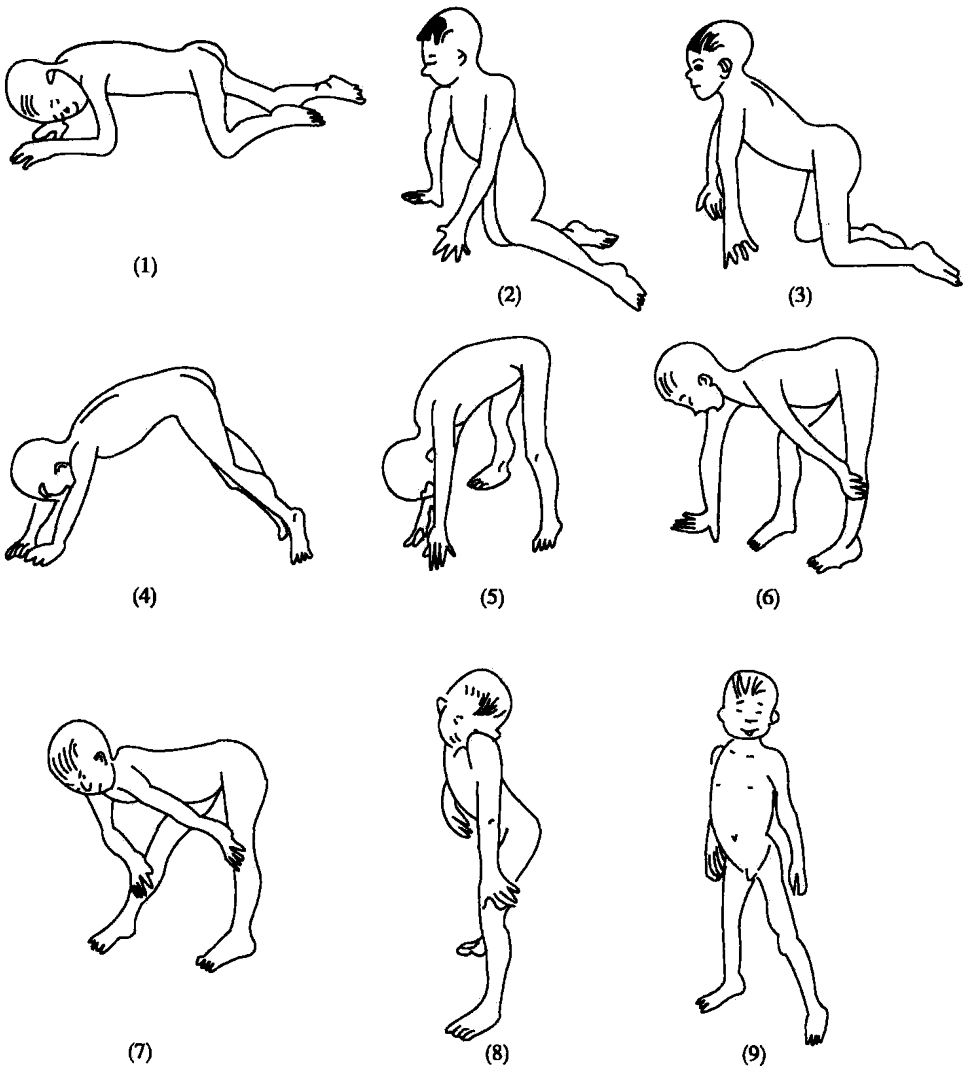


图16-18 （1）～（9）进行性肌营养不良小儿自卧位至起立位的动作步骤

（四）肢带型肌营养不良（limb-girdle muscular dystrophy，LGMD） 是一种具有高度遗传异质性的肌病，按遗传方式分为常染色体显性遗传型（LGMD1型）和常染色体隐性遗传型（LGMD2型）。目前已经发现5种LGMD1型和8种LGMD2型。LGMD任何年龄均可起病，发病越晚，进展越慢者较良性。首发症状常为骨盆带肌肉萎缩，腰椎前凸，鸭行步态，下肢近端无力，上楼困难。以后发生肩胛带肌肉萎缩，抬臂困难。面肌一般不受累，有时可伴有腓肠肌假性肥大。平均于发病20年后丧失行动能力。

（五）强直性肌营养不良（myotonic dystrophy） 常染色体显性遗传，其致病基因定位于19q13.2-19q13.3，由15个外显子和14个内含子组成，其3'端非翻译区存在一个三核苷酸串重复序列（CTG）n，正常人该重复序列的拷贝数介于5～40之间，而强直性肌营养不良患者的CTG拷贝数发生杂合性扩展，介于50至数千不等。该病可在新生儿起病，但多在少年期或更迟，进展较慢，肌强直可出现在肌萎缩之前或同时发生，主要影响手部动作、行走和进食。例如用力握手后不能立即将手指伸直、用力闭眼后不能立即睁开，需重复数次后方可明显。用叩诊锤叩击四肢肌肉、躯干肌肉甚至舌肌时，可见局部肌球形成，持续数秒钟后才恢复原状。肌肉萎缩往往先累及肢体远端，继而累及头面部，尤其是颞肌和咬肌萎缩最明显。该病可有多个系统受累，如心脏传导阻滞、白内障、性腺萎缩、智力低下等。

新生儿期发病者，其母多为该病患者。妊娠期可有胎动减少、羊水过多，50%胎儿可发生早产，出生后可有双侧面瘫，使口形特殊，上唇呈倒立V形，吸吮困难，重者呼吸肌受累可危及生命。

（六）先天性肌营养不良（congenital muscular dystrophy） 指出生时或出生后数月内即出现的肌力和肌张力低下以及关节挛缩。该病有多种不同的临床类型，福山（Fukuyama）型最为常见，为常染色体隐性遗传，基因定位于9q31-33，编码蛋白为Fukutin。日本报道较多。本型肌活检病理可见典型的肌营养不良改变。主要临床特点为进行性肌营养不良伴广泛的神经系统先天畸形，包括大脑、小脑的脑回增多、增宽，脑沟变浅，脑白质广泛营养不良。有时还伴有脑积水和视网膜变性。多在出生后6个月内发病，临床表现为肌力肌张力低下，抬头、端坐延迟，面肌受累明显，呼吸肌也可受累，仅少数患儿可独立行走，常有腓肠肌假肥大和关节挛缩，精神发育迟滞。血CK常增加10~60倍。多在2~23岁内死亡。

非福山型先天肌营养不良指除福山型以外的其他类型先天型肌营养不良。主要包括merosin缺失型、Walker-Warberg综合征、肌-眼-脑病（muscle-eye-brain disease，MEBD）、先天性肌营养不良合并脊柱强直症、Ullrich病。

【辅助检查】

（一）血清酶检查 血清肌酸激酶（creatinine kinase，CK）升高，在DMD等许多类型中升高显著，且乳酸脱氢酶、谷草转氨酶等也可增高。

（二）肌电图检查 示肌源性损害。

（三）肌肉活检 符合肌营养不良的改变。DMD型免疫组织化学染色示抗肌萎缩蛋白缺失。

（四）遗传学检查 有条件可做基因分析。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现、肌酶测定、肌电图及肌肉病理检查，诊断一般没有困难。有时需与下列疾病鉴别。

（一）进行性脊髓性肌萎缩 为常染色体隐性或显性遗传，临床有进行性、对称性、以近端为主的迟缓性瘫痪和肌肉萎缩。肌电图示神经源性损害，CK轻度升高或正常。

（二）特发性肌炎 小儿皮肌炎较常见，而多发性肌炎较少，表现为慢性或亚急性进行性肌肉无力，常有肌肉压痛，血沉增快，CK增高，必要时可做肌肉活检鉴别。

（三）急性良性肌炎 由病毒感染所致。主要累及两侧下肢肌肉，小腿肌群最明显，其次是大腿肌肉，可致跛行。血清肌酸激酶明显升高。多于1周内完全恢复。

【治疗和预防】

（一）至今尚无特效治疗，以对症及支持疗法为主。要关心鼓励患儿，合理安排生活和学习。

让患儿尽可能的从事日常活动，但应避免过劳，防止继发感染。对症治疗包括肌肉关节的被动运动和按摩等，以维持肌力和减缓肌腱的挛缩。有的需外科矫形治疗，注意防治各种并发症。药物如激素、维生素、加兰他敏、胰岛素、苯丙酸诺龙等均有人试用，皆无肯定疗效。近年来有人用激素周期性短期冲击治疗延缓病情发展，获得一定疗效。具体用法为泼尼松0.75mg/(kg·d)，每个月连续用10天，停20天。治疗后1个月开始见效，3个月后疗效达高峰，治疗3年后肌力下降减慢，治疗4～5年可有效延缓疾病发展。用激素长期治疗一定要注意其副作用。另外基因替代疗法正在研究中。

（二）通过家系调查，CK测定和DNA分析，尽早发现基因携带者并给予遗传咨询和生育指导，对已怀孕的基因携带者应进行胎儿性别鉴定或产前基因诊断，防止患儿的出生。

（孙若鹏）

第十七章　内分泌疾病

第一节　概　　述

内分泌系统的主要功能是促进和协调人体生长、发育、性成熟和生殖等生命过程。内分泌系统与神经系统、免疫系统共同协调，稳定生物整体功能，使机体保持代谢稳定、对环境变化适应等功能，既维护生物自身的生存，又维系种族的延续。随着细胞生物学、生化学、遗传学、免疫学等学科的飞速进展，有关内分泌学的研究已进入到分子生物学的阶段，许多传统经典的内分泌学概念受到冲击，并使其不断地扩展、丰富和提高，进一步促进了内分泌学的迅速发展。

（一）内分泌激素　内分泌细胞和神经递质细胞均能合成激素，并且通过弥散方式或者囊泡释放。经典的内分泌（endocrine）概念是指内分泌腺体释放激素。内分泌激素是由一系列高度分化的内分泌细胞所合成和分泌的化学信使，进入血液后，在一定生理浓度下，作用于靶细胞引起生物学效应，并对机体生理代谢活动起调节作用。在体内，多数内分泌细胞聚集形成经典的内分泌腺体，如垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺和性腺等。

另外，有一些内分泌细胞则分散存在于某些脏器，如肾素-血管紧张素、促红细胞生成素、胃泌素、促胰液素等激素的分泌细胞和参与维生素D代谢的细胞等。也有些内分泌细胞广泛分布于全身组织中，如分泌前列腺素和各种生长因子（如胰岛素样生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、神经生长因子、血小板源性生长因子等）的细胞等。

现知广义的激素既能以传统的内分泌方式起作用，也能直接弥散到邻近的细胞，以旁分泌（paracrine）的方式，或者对分泌细胞自身发生效应的自分泌（autocrine）方式发挥作用。神经递质在神经末梢释放，细胞还能以神经分泌（neurocrine）和神经内分泌（neuroendocrine）等方式发挥作用。在正常生理状态时，各种激素凭借下丘脑-垂体-靶腺轴的各种反馈机制及其细胞间相互的调节作用而处于动平衡状态，促进细胞的增殖、分化和凋亡，促进器官的成熟和胚胎发育。

按化学结构，激素可分为4类：①蛋白质或多肽激素（如胰岛素、生长激素、促黄体生成激素释放激素、胃泌素、神经生长因子等）；②固醇类激素（如孕酮、雌二醇、皮质类固醇、维生素D及其代谢产物）；③氨基酸衍生物（如5-羟色胺、褪黑素为色氨酸衍生物，多巴胺、肾上腺素、甲状腺素为酪氨酸衍生物）；④脂肪酸衍生物，主要是前列腺素，它的基本结构为含有一个环戊烷及两个脂肪侧链的二十碳脂肪酸。根据环戊烷上双键位置和取代基的不同可以分为多种类型。

（二）内分泌疾病的病因　人体生长发育与内分泌功能有着密切联系，从胚胎形成至青春发育期，整个机体均处于动态生长、发育、成熟的过程，机体内分泌系统参与维系该程序的自稳机制。儿童内分泌功能障碍所致的常见疾病有生长迟缓、性分化和性发育异常、甲状腺疾病、肾上腺疾病和糖尿病等。有些因遗传因素造成的内分泌病患儿在出生后即存在生化代谢紊乱和激素功能异常，如不及早诊断和治疗，常常严重影响其智能和体格发育，造成残疾或夭折。任何引起内分泌激素、受体的结构和功能异常均可造成临床内分泌疾病。主要病因有遗传与环境两大因素。

1.遗传因素　在儿科领域，一些内分泌疾病由遗传病因所致，主要是一些单基因遗传病。近年来随着分子遗传学的发展，越来越多的单基因突变所致的内分泌疾病被发现，使得内分泌疾病的病

种不断增加，有些病因更加明确，包括一些肽类激素基因突变（生长激素、TSHβ亚基、LHβ亚基、甲状旁腺激素等）引起的激素功能降低、激素膜受体基因突变引起的功能丧失或者功能获得、合成肾上腺糖皮质激素及盐皮质激素需要一系列的酶系的基因突变导致的类固醇激素合成障碍等。

另外与组织胚胎发育有关的基因缺陷也可导致内分泌疾病，例如垂体发育早期起重要的作用的Hesx1、Pou1f1、Prop1基因发生突变，可引起垂体发育不良，导致联合垂体激素缺乏症。在先天性甲状腺发育不良的病人中发现有TTF1，TTF2和PAX8基因的突变。目前，内分泌疾病的病因学研究已深入到细胞和分子水平，内分泌疾病在人类分子遗传学中占有重要地位。

2. 环境因素　许多环境因素可引起内分泌疾病。生态环境中缺乏碘可引起地方性甲状腺肿和先天性甲状腺功能减低症，经济发达社会的高热量饮食及活动减少使肥胖发病率迅速增高，胰岛素抵抗和糖尿病的发病率增高。当然，也有些疾病，例如2型糖尿病，是由于遗传因素和环境因素共同作用致病。

（三）内分泌疾病的诊断和治疗　传统的内分泌诊断主要依赖内分泌激素测定。近年来各种精确的激素测定法被广泛应用于各种激素的测定，如酶联免疫吸附法、荧光免疫分析法和化学发光免疫法等，并建立了一系列具有临床诊断价值的动态试验（如激发试验或抑制试验等）；B超、CT、MRI、PET等内分泌腺的影像学检查等，大大提高了内分泌疾病的临床诊断（尤其对内分泌腺定位诊断）水平；临床分子诊断不断深入发展，使某些单基因疾病获得了可靠的诊断，不仅更新了儿科内分泌疾病的临床诊断，同时提出了新的理论和新的概念。

在治疗学方面，除了传统的甲状腺激素、糖皮质激素、盐皮质激素替代治疗外，重组人生长激素的问世不仅对生长激素缺乏引起的矮小症治疗取得了显著效果，并在非生长激素缺乏引起的矮小方面也取得了一定疗效。用于糖尿病治疗的模拟进食后生理性快速胰岛素峰值的吸收特别迅速的胰岛素、模拟基础胰岛素分泌的吸收特别缓慢的胰岛素以及胰岛素泵的应用，提高了患者的生活质量。多种LHRH类似物的研发，可有效抑制垂体促性腺激素分泌，降低性激素分泌，使性早熟的治疗更加有效，更好地保障了儿童生长发育。

第二节　尿　崩　症

尿崩症（diabetes insipidus，DI）是一种以患儿完全或部分丧失尿浓缩功能的临床综合征，临床主要特征为烦渴、多饮、多尿和排出低比重尿。造成尿崩症的病因很多，根据不同病因可将尿崩症分为三种类型：①中枢性尿崩症（central diabetes insipidus，CDI）；②肾性尿崩症（nephrogenic diabetes insipidus，NDI）和③精神性烦渴症（psychogenic polydipsia，PP），其中以中枢性尿崩症较多见。中枢性尿崩症是由于垂体抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH）即精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP）分泌不足或缺乏所引起。

【病理生理和发病机制】　由下丘脑视上核与室旁核内神经元细胞合成的9肽ADH，因第8位氨基酸残基为精氨酸，故命名为精氨酸加压素。ADH以神经分泌颗粒的形式沿轴突向下移行，储存至垂体后叶，在特殊神经细胞和轴突中储存，并释放入血循环。正常人ADH在深夜和早晨分泌增加，午后较低。ADH的循环半衰期为5分钟，通过肾小管膜和集合管的V_2受体对肾脏发挥作用，其主要生理功能是增加肾远曲小管和集合管上皮细胞对水的通透性，促进水的重吸收，使尿量减少，保留水分，使血浆渗透压相对稳定而维持于正常范围。位于下丘脑视上核和渴觉中枢附近的渗透压感受器同时控制着AVP的分泌和饮水行为。

ADH的分泌主要受细胞外液的渗透压和血容量变化影响。正常人尿液渗透压在50～1200 mmol/L，人体通过ADH的分泌保持血浆渗透压在280～290mmol/L。正常人在脱水时，血浆渗透压升高，血容量下降，前者刺激位于视上核的渗透压感受器，使ADH分泌增加，尿量减少，后者则引起下丘脑渴感中枢兴奋，饮水量增加，使血浆渗透压恢复到正常状态。反之，体内水分过多时，

血浆渗透压下降，血容量增加，ADH的分泌和口渴中枢的兴奋性均受到抑制，尿量增多，饮水停止，血浆渗透压恢复到正常。尿崩症者，由于ADH的分泌不足或肾小管对ADH不反应，水分不能再吸收，因而大量排尿，口渴，兴奋口渴中枢，大量饮水，使血浆渗透压基本上能保持在正常渗透压的高限，多数尿崩症病人血浆渗透压略高于正常人。对于口渴中枢不成熟的早产儿、新生儿、婴幼儿虽大量排尿，但不能多饮，则出现持续性高钠血症，造成高渗脱水。

1. 中枢性尿崩症（CDI） 中枢性尿崩症由ADH缺乏引起，下丘脑及垂体任何部位的病变均可引起尿崩症，其中因下丘脑视上核与室旁核内神经元发育不良或退行性病变引起的最多见，在以往报道中约占50%。血浆AVP水平降低，导致尿渗透压降低、尿量增加。当合成AVP神经元部分受损或仍有10%～20%分泌功能时，患儿可表现为部分性尿崩症。

CDI的病因大致可分为获得性、遗传性或特发性三种。

（1）获得性：通常是由不同类型的损伤或疾病而造成：如①肿瘤：由颅内肿瘤引起的患儿至少占30%，如颅咽管瘤、垂体瘤、松果体瘤、神经胶质细胞瘤及黄色瘤等；②损伤：新生儿期的低氧血症、缺血缺氧性脑病均可在儿童期发生DI。又如颅脑外伤、手术损伤及产伤等；③感染：少数患儿可由脑炎、脑膜炎、寄生虫病等；④其他：全身性疾病（白血病、结核病、组织细胞增生症等）、先天性脑畸形、药物等。值得警惕的是有一些中枢性尿崩症实际上是继发于颅内肿瘤，往往先有尿崩症，多年后才出现肿瘤症状，由肿瘤引起的尿崩症在小儿至少约占30%。所以必须高度警惕，定期做头颅影像学检查。

（2）遗传性：遗传性（家族性）尿崩症较少见，仅占1%左右。目前了解的分子病理改变有垂体加压素基因（AVP-NP Ⅱ）。人AVP-NP Ⅱ基因定位于20p13，基因全长2.6kb，包含3个外显子，由基因转录翻译编码形成AVP。部分家族性单纯性DI患者发现AVP-NP Ⅱ基因有突变，大多为基因点突变，且突变类型及位点具有一定的异质性，有的呈现常染色体显性遗传，也有常染色体隐性遗传。其他能引起DI的致病基因有HESX1、HPE1、SIX3、SHH等。

（3）特发性：是儿童最常见的原发性尿崩症，即未发现原因的ADH缺乏。某些病例可能与中枢神经元的退行性变有关。大多为散发，发病较晚，无家族史，无AVP-NP Ⅱ基因突变。

2. 肾性尿崩症 肾性尿崩症是一种遗传性疾病，为X伴性隐性遗传，少数为常染色体显性遗传。由于中枢分泌的ADH无生物活性、或ADH受体异常，ADH不能与肾小管受体结合、或肾小管本身缺陷等所致远端肾小管对ADH的敏感性低下或抵抗而产生尿崩症。该型也可由于各种疾病如肾盂肾炎、肾小管酸中毒、肾小管坏死、肾脏移植与氮质血症等损害肾小管所致。

【临床表现】 本病自生后数月到少年时期任何年龄均可发病，多见于儿童期，男孩多于女孩。年长儿多突然发病，也可渐进性。以烦渴、多饮和多尿为主要症状，并表现为较固定的低比重尿。临床症状轻重不一，这不仅取决于患儿体内AVP完全或部分缺乏的程度不同，而且还与渴觉中枢、渗透压感受器是否受损及饮食内容相关。

婴幼儿患者烦渴时哭闹不安，但饮水后即可安静，多饮在婴儿表现喜欢饮水甚于吃奶。由于喂水不足可发生便秘、体重下降和高钠血症，低热、脱水甚至惊厥和昏迷。

儿童期患者多尿或遗尿常是父母最早发现的症状，每日尿量多在4升以上，多者达10升以上（每天300～400ml/kg或每小时400ml/m^2，或者每天3000ml/m^{2}以上）。晨尿尿色可清淡如水。儿童一般多喜饮冷水，即使在冬天也爱饮冷水，饮水量大致与尿量相等，如不饮水，烦渴难忍，但尿量不减少。因多饮、多尿可影响学习可睡眠，出现少汗、精神不振、食欲低下、体重不增和生长缓慢等症状。若能充分饮水，一般无其他症状。

颅内肿瘤引起继发性尿崩症，除尿崩症外可有颅压增高表现，如头痛、呕吐、视力障碍等。肾性尿崩症多为男性，有家族史，发病年龄较早。

【辅助检查】

1. 尿液检查 尿量多，尿色清淡无气味、尿比重低，一般为1.001～1.005（约50～200mmol/L），

而尿蛋白、尿糖及其他均为阴性。

2. 血肾功能及电解质检查 尿崩症患者通常尿常规正常，尿糖阴性，血钠正常或稍高，血浆渗透压多正常或偏高。如有肾脏受累，可有不同程度的肾功能异常。

3. 头颅MRI检查 了解下丘脑和垂体的形态改变，排除颅内肿瘤。一般尿崩症者其垂体后叶高信号区消失，同时有侏儒症者可发现垂体容量变小。儿童颅内肿瘤常以尿崩症形式起病，故应对患儿进行长期随访。

4. 尿崩症特殊试验检查

（1）禁水试验：主要用于鉴定尿崩症和精神性烦渴。于早晨8时开始，试验前先排尿，测体重、尿量、尿比重及尿渗透压，测血钠和血浆渗透压。于1h内给饮水20ml/kg，随后禁饮6～8h，每1h收集一次尿，测尿量、尿比重及尿渗透压，共收集6次，试验结束时采血测血钠及血浆渗透压。本试验过程中必须严加观察，如果病人排尿甚多，虽然禁饮还不到6h，而体重已较原来下降5%，或血压明显下降，立即停止试验。

正常人禁水后不出现严重的脱水症状，血渗透压变化不大，尿量明显减少，尿比重超过1.015，尿渗透压超过800mmol/L，尿渗透压与血浆渗透压比率大于2.5；完全性尿崩症病人尿量无明显减少，比重 < 1.010，尿渗透压 < 280mmol/L，血浆渗透压 > 300mmol/L，尿渗透压低于血渗透压；而部分性尿崩症血浆渗透压最高值 < 300mmol/L；若尿比重最高达1.015以上，尿渗透压达300mmol/L，或尿渗透压与血渗透压比率大于等于2，则提示ADH分泌量正常，为精神性烦渴。

（2）禁饮结合加压素试验：用于中枢性尿崩症与肾性尿崩症的鉴别。先禁水，每小时收集尿一次，测尿比重及渗透压。待连续两次尿渗透压差 < 30mmol/L时，注射水溶性加压素0.1U/kg，注射后每1h测定尿比重或尿渗透压，连续2～4次。正常人注射加压素后，尿渗透压不能较禁饮后再升高，少数增高不超过5%。有时还稍降低，中枢性尿崩症者禁饮后，尿渗透压不能显著升高，但在注射加压素后，尿渗透压升高，且超过血浆渗透压，尿量明显减少，比重达1.015以上，甚至1.020，尿渗透压达300mmol/L以上；部分性中枢性尿崩症病人，禁饮后尿渗透压能够升高，可超过血浆渗透压，注射加压素后，尿渗透压可进一步升高；如用加压素后反应不良，尿量及比重、尿渗透压无明显变化，可诊断为肾性尿崩症。

（3）血浆AVP定量：本病患者血AVP浓度降低（正常值约为10μU/ml），但由于检测方法的特异性和敏感性均不高，故分析结果须动态观察。直接检测血浆AVP浓度为DI的鉴别诊断提供了新途径：中枢性DI患者血浆AVP低于正常；而肾性DI者血浆AVP浓度升高，但尿液仍不能浓缩而持续排出低渗尿；精神性烦渴症AVP分泌功能正常，但对病程久、病情重者可由于长期低渗状态，而使AVP分泌障碍。

【诊断和鉴别诊断】 尿崩症的诊断可依据临床烦渴、多饮、多尿，以及血、尿渗透压测定、禁水和加压素试验及血浆AVP定量来进行。临床须与其他具有多尿症状的疾病相鉴别。

1. 高渗性利尿 如糖尿病、肾小管酸中毒等，根据尿比重、尿渗透压、尿pH及其他临床表现即可鉴别。

2. 高钙血症 见于维生素D中毒、甲状旁腺功能亢进症等。

3. 低钾血症 见于原发性醛固酮增多症、慢性腹泻，Bartter综合征等。

4. 继发性肾性多尿 慢性肾炎、慢性肾盂肾炎等病导致慢性肾功能减退时。

5. 精神性烦渴症 又称精神性多饮。儿童期较少见，常有精神因素存在。多为渐进起病，多饮多尿症状逐渐加重，但夜间饮水较少，且有时症状出现缓解。患儿血清钠和渗透压均处于正常低限，由于患儿分泌AVP能力正常，因此，禁水试验较加压素试验更能使其尿渗透压增高。

【治疗】 对尿崩症者应积极寻找病因、观察是否存在垂体其他激素缺乏，在药物治疗前，要供给充足的水分，尤其是新生儿和小婴儿，避免脱水及高钠血症，如有脱水、高钠血症发生时应缓慢给水，以免造成脑水肿。肿瘤者应根据肿瘤的性质、部位决定外科手术或放疗方案。对精神性烦

渴综合征者进行寻找导致多饮多尿的精神因素，以对症指导。

1. 鞣酸加压素　即长效尿崩停，为混悬液制剂，浓度每ml含5U，用前须稍加温，并摇匀后再行深部肌肉注射，开始剂量为0.1～0.2ml，作用时间可维持3～7天，一般须待患儿多尿症状复现时才行第二次给药。用药期间应注意患儿的饮水量，以防止发生水中毒。

2. 弥凝　即精氨酸加压素，0.1mg/片，口服后疗效可维持8～12h，宜从小剂量每次0.05mg开始，2次/d。小年龄儿可从更小量开始。副作用较小，少部分患者可出现头痛、恶心、胃不适等。

第三节　先天性甲状腺功能减低症

先天性甲状腺功能减低症（congenital hypothyroidism）简称先天性甲低，因先天性或者遗传因素引起甲状腺发育障碍、激素合成障碍、分泌减少，导致患儿生长障碍，智能落后。先天性甲低是儿科最常见内分泌疾病之一，根据病因可为两大类：散发性和地方性。散发性甲低是由于先天性甲状腺发育不良、异位或甲状腺激素合成途径缺陷所致，临床较常见，发生率为1/3000～1/5000；地方性甲低多见于甲状腺肿流行的地区，系由于地区性水、土和食物中碘缺乏所致。随着新生儿疾病筛查的推广和碘盐的食用的普及，先天性甲低的发病率已经大大降低。

【病理生理和发病机制】

（一）甲状腺的胚胎发育　在妊娠第3周，胎儿甲状腺起始于前肠上皮细胞突起的甲状腺原始组织，妊娠第5周甲状舌导管萎缩，甲状腺从咽部向下移行，第7周甲状腺移至颈前正常位置。妊娠第10周起，胎儿脑垂体可测出TSH，妊娠18～20周脐血中可测到TSH。

胎儿甲状腺能摄取碘及碘化酪氨酸，偶联成三碘甲腺原氨酸（T_3）、甲状腺素（T_4），并释放甲状腺激素至血循环。妊娠8～10周，甲状腺滤泡内出现胶状物，开始合成T_4。妊娠20周时T_4水平升高，但在20周前胎儿血清中TSH、T_3、T_4、游离T_3（FT3）、游离T_4（FT4）水平均十分低，甚至测不出。胎盘不能通过TSH，很少通过甲状腺激素，说明胎儿的垂体-甲状腺轴与母体是彼此独立的。至妊娠中期，胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴开始发挥作用，TSH分泌水平渐增高，一直持续至分娩。TSH在母亲整个孕期均无明显变化，羊水中TSH在正常情况下测不出。由于胎儿血T_4在TSH影响下渐渐升高，甲状腺素结合球蛋白（TBG）的浓度也同时升高。抗甲状腺药，包括放射性碘，可自由通过胎盘，所以患甲状腺功能亢进症（简称甲亢）的母亲孕期接受抗甲状腺药物治疗后娩出的新生儿，可患甲状腺功能减低症合并甲状腺肿。

新生儿TSH正常值逐日变化，生后不久，约30～90分钟，由于冷环境刺激，血中的TSH突然升高，于3～4天后降至正常，在TSH影响下，T_3与T_4在生后24～48小时内亦升高。了解以上这些激素浓度的生理性变化，才能正确地估价新生儿期的甲状腺功能。

（二）甲状腺激素的合成和分泌　甲状腺激素的合成分以下几个步骤：

1. 碘在甲状腺的浓集　食物中的碘经肠道吸收后以无机碘化物形式进入血液，通过甲状腺上皮细胞膜上碘泵浓集，进入细胞内。此时的碘化物是无机碘。

2. 碘化物的氧化及酪氨酸的碘化　在过氧化酶的作用下，碘化物氧化成活性碘，并与酪氨酸结合成单碘酪氨酸（MIT）及二碘酪氨酸（DIT）。

3. 碘酪氨酸的偶联　两分子DIT缩合成一分子T_4，MIT、DIT各一分子缩合成一分子T_3。T_4与T_3均是甲状腺激素。

4. 甲状腺激素的分泌　酪氨酸的碘化及T_3、T_4的合成，均是在球蛋白分子上进行的，此种球蛋白称为甲状腺球蛋白（TG），经溶酶体的蛋白水解酶作用，释放出T_3、T_4和TG，透过滤泡细胞膜和血管壁进入血液，发挥生理效应。

甲状腺激素分泌入血后，绝大部分和血浆蛋白质结合，约75%的T_4和TBG结合，约15%和甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）结合，约10%和白蛋白结合。T_3约65%～70%与TBG结合，约8%

与TBPA结合，其余与白蛋白结合。仅0.03%T_4和0.3%T_3呈游离状态。T_3的活性比T_4强3～4倍，机体所需的T_3约80%是T_4经周围组织5′-脱碘酶的作用转化而来。

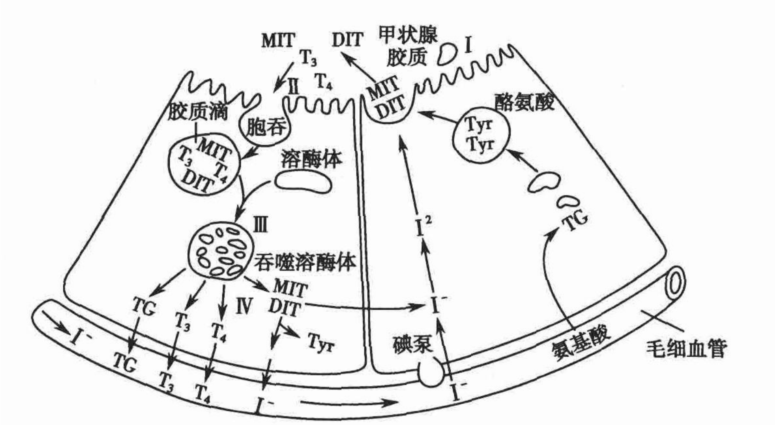


图17-1　甲状腺激素的合成和分泌

（三）甲状腺激素的分泌调节　甲状腺的功能受下丘脑、垂体前叶和血中T_3、T_4浓度的调节，三者组成一个反馈系统。下丘脑的神经分泌细胞产生促甲状腺激素释放激素（TRH），释放到垂体门脉系中，兴奋垂体前叶产生TSH，TSH再兴奋甲状腺分泌T_3、T_4。血中游离T_3、T_4过高时，抑制TSH的分泌，过低时TSH分泌增多，从而兴奋甲状腺的分泌。上述反馈系统使血中T_4、T_3保持动态平衡，以保证机体的正常物质代谢和生理活动。

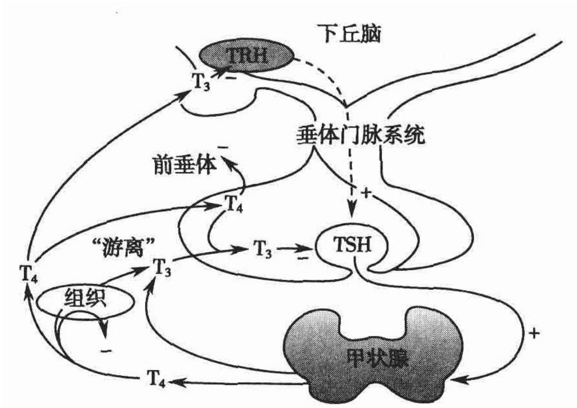


图17-2　甲状腺激素的分泌调节

（四）甲状腺激素的生理作用

1. 产热作用　甲状腺激素能刺激物质氧化、使氧化磷酸化作用加强，促进新陈代谢。

2. 蛋白质代谢　生理剂量的甲状腺激素使蛋白质和核酸合成增加，氮的排泄减少，若给大剂量甲状腺激素则抑制蛋白质的合成，血浆、肝、肌肉中游离的氨基酸浓度增高。

3. 糖代谢　甲状腺激素能促进小肠吸收葡萄糖和半乳糖，并使脂肪组织和肌肉组织摄取葡萄糖的速度增加，还可加强儿茶酚胺和胰岛素对糖代谢的作用，使细胞儿茶酚胺受体对肾上腺素的敏感性增强。

4. 脂肪代谢　甲状腺激素可以增强脂肪组织对儿茶酚胺、胰高糖素的敏感性，这些激素的作用都是通过腺苷酸环化酶系统，活化细胞内的脂肪酶，促使脂肪水解。

5. 水盐代谢　甲状腺激素具有利尿作用，甲低时细胞间液增多，并聚积大量白蛋白与粘蛋白，称为黏液性水肿。

6. 对生长发育　甲状腺激素通过对蛋白质的合成作用能促进生长，与生长激素一起在促进生长方面具有协同作用。甲低患者生长缓慢，骨龄发育落后。

7. 促进大脑发育　胎儿脑细胞数目在妊娠末3月增长最快，出生后第一年仍快速增长。在脑细胞增殖、分化期，甲状腺激素必不可少，尤其是妊娠后半期与生后第一年期间更为重要。甲低发生越早，脑损害越重，且常不可逆。

（五）根据发病机制，先天性甲低可分为两大类　散发性先天性甲低和地方性先天性甲低。

1. 散发性先天性甲低　病因及发病率见表17-1，多见于甲状腺发育不全或者异位。

甲状腺发育不良包括甲状腺缺如、发育不良、异位等，其中约1/3病例甲状腺可完全缺如。甲状腺异位为甲状腺在下移过程中停留在异常部位（如舌下至正常甲状腺部位），形成部分或完全丧失功能的异位甲状腺。目前尚未明确阐明先天性原发性甲低的分子病因学，但一些研究已表明，其发病可能与某些在甲状腺胚胎发育和分化中发挥作用的基因变化有关，例如调控甲状腺胚胎发育的甲状腺转录因子Ⅰ(thyroid transcription factor-Ⅰ，TTF-Ⅰ)、甲状腺转录因子Ⅱ(thyroid transcription factor-Ⅱ，TTF-Ⅱ)、Pax8基因及促甲状腺激素受体基因（TSH-R）等，甲状腺特异转录因子的靶基因NIS、TG、TPO等，这些基因的改变也可导致甲状腺发育不良。

甲状腺激素合成途径障碍多为常染色体隐性遗传病。甲状腺激素的合成需各种酶参与（钠碘转运体、过氧化物酶、偶联酶、脱碘酶及甲状腺球蛋白合成酶），任何因素引起酶的先天缺陷都可导致甲状腺激素水平低下。

表17-1　散发性先天性甲低的病因及发病率

缺陷类型	发病率
甲状腺生成不良	1 ∶ 4000
甲状腺缺如	
甲状腺发育不良	
甲状腺异位	
甲状腺素合成障碍	1 ∶ 30 000
甲状腺摄取或转运碘障碍	
过氧化物酶缺陷	
碘化酪氨酸偶联酶缺陷	
脱碘酶缺陷	
甲状腺对TSH无反应	
甲状腺激素分泌困难	
周围组织对甲状腺激素无反应	
下丘脑-垂体性甲低	1 ∶ 100 000
下丘脑-垂体异常	
全垂体机能低下	
单纯性TSH缺乏	
暂时性甲低	1 ∶ 40 000
药物（他巴唑、丙基硫脲嘧啶）	
母亲抗体	
特发性	

2. 地方性先天性甲低　主要发生在缺碘地区，多见孕妇饮食缺碘，致使胎儿在胚胎期即因碘缺乏而导致先天性甲低。随着我国广泛使用碘化食盐作为预防措施，其发病率已明显下降，碘缺乏在我国已经基本控制，但在个别地区还可见到。

（六）根据血清TSH浓度，先天性甲低可分为

1. TSH浓度增高

（1）原发性甲低：包括甲状腺缺如、甲状腺发育不良、甲状腺异位、甲状腺激素合成障碍、碘缺乏等。

（2）暂时性甲低：包括孕母在服用抗甲状腺药物、未成熟儿等。

2. TSH浓度正常或降低

（1）下丘脑，垂体性甲低。

（2）低甲状腺结合球蛋白。

（3）暂时性甲低，可见于未成熟儿、非甲状腺疾病等情况。

【临床表现】　主要临床特征为生长发育落后、智能低下和基础代谢率降低。

1. 新生儿及婴儿甲低　新生儿甲低症状和体征缺乏特异性，大多数较轻微，或者无明显症状和体征，但仔细询问病史及体检常可发现可疑线索，如母怀孕时常感到胎动少、过期产、面部呈臃肿状、皮肤粗糙、生理性黄疸延迟、嗜睡、少哭、哭声低下、纳呆、吸吮力差、体温低、便秘、前囟较大、后囟未闭、腹胀、脐疝、心率缓慢、心音低钝等。

2. 幼儿和儿童期　多数常在出生后数月或1岁后因发育落后就诊，此时甲状腺素缺乏严重，症状典型。临床症状严重程度与甲状腺激素缺乏程度和持续时间密切相关。

（1）特殊面容：头大，颈短，面部臃肿，眼睑水肿，眼距宽，鼻梁宽平，唇厚舌大，舌外伸，毛发稀疏，表情淡漠，反应迟钝。

（2）神经系统功能障碍：智能低下，记忆力、注意力均下降。运动发育障碍，行走延迟，常有

听力下降，感觉迟钝，嗜睡，严重者可产生黏液性水肿、昏迷。

（3）生长发育迟缓：身材矮小，表现躯体长，四肢短，骨龄发育落后。

（4）心血管功能低下：脉搏弱，心音低钝，心脏扩大，可伴心包积液，胸腔积液，心电图呈低电压，P-R延长，传导阻滞等。

（5）消化道功能紊乱：纳呆，腹胀，便秘，大便干燥，胃酸减少，易被误诊为先天性巨结肠。

【实验室检查】

1. 甲状腺功能检查　测定TSH、FT_4，FT_3能较好反映甲状腺功能。原发性甲低TSH升高、FT_3，FT_4浓度下降；继发于下丘脑-垂体原因的甲低，FT_4，FT_3浓度下降，TSH正常或者下降。新生儿筛查采用滤纸血片法，在生后3天取足跟毛细血管血检测TSH。

2. 甲状腺同位素显像（^{99m}Tc，^{123}I）可判断甲状腺位置，大小，发育情况及摄碘功能。甲状腺B超亦可了解甲状腺位置及大小。

3. 骨龄测定　骨龄是发育成熟程度的良好指标，可以通过X线摄片观察手腕、膝关节骨化中心的出现及大小来加以判断。患儿骨骼生长和成熟均延迟，常呈点状或不规则，以后逐渐增大融合成单一密度不均匀、边缘不规则的骨化中心。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

1. 新生儿甲低筛查　本病在新生儿期症状不明显，故对新生儿进行群体筛查是诊断本病的重要手段。目前广泛开展的新生儿疾病筛查可以在先天性甲低出现症状、体征之前，但是血生化已经有改变时即作出早期诊断。由于出生时的环境刺激会引起新生儿一过性TSH增高，故应避开这一生理性TSH高峰，标本采集须在出生第3天以后进行。新生儿甲低筛查采用干血滤纸片方法。必须指出，测定TSH进行新生儿疾病筛查，对继发于下丘脑-垂体原因的甲低无法诊断。由于生理指标的变化和个体的差异，新生儿疾病筛查会出现个别假阴性。因此，对甲低筛查阴性病例，如临床有甲低可疑，仍应提高警惕，进一步详细检查甲状腺功能。

2. 年幼儿童甲低诊断　根据典型的临床症状、有甲状腺功能降低，可以确诊。甲状腺放射性核素显像、超声波检查和骨龄测定皆有助于诊断。

（二）鉴别诊断

1. 21-三体综合征　亦称先天愚型。患儿智能、骨骼和运动发育均迟缓，有特殊面容：眼距宽、外眼角上斜、鼻梁低、舌外伸，关节松弛，皮肤和毛发正常，无黏液水肿。染色体核型分析呈21-三体型。

2. 先天性软骨发育不良　主要表现四肢短，尤其上臂和股部，直立位时手指尖摸不到股骨大粗隆，头大，囟门大，额前突，鼻凹，常呈鸡胸和肋骨外翻，指短分开，腹膨隆，臀后翘，X线检查有全部长骨变短，增粗，密度增高，干骺端向两侧膨出可资鉴别。

3. 先天性巨结肠　患儿出生后即开始便秘，腹胀，可有脐疝，但其面容、精神反应和哭声等均正常，血T_3，T_4，TSH检查均正常。

4. 黏多糖病　本病是由于在黏多糖降解过程中缺乏溶酶体酶，造成过多黏多糖积聚于组织器官而致病。出生时大多正常，不久便可出现临床症状。头大，鼻梁低平，丑陋面容，毛发增多，肝脾肿大，X线检查可见特征性肋骨飘带状、椎体前部呈楔状，长骨骨骺增宽，掌骨和指骨较短。

【治疗】　先天性甲低的治疗原则包括：

1. 不论病因在甲状腺本身或在下丘脑-垂体，一旦确诊立即治疗。

2. 先天性甲低系甲状腺发育异常者，需终身治疗。

3. 新生儿疾病筛查诊断的先天性甲低，治疗剂量应该一次足量给予，使血FT_4维持在正常高值水平。而对于大年龄的下丘脑-垂体性甲低，甲状腺素治疗需从小剂量开始，同时给予生理需要量皮质素治疗，防止突发性肾上腺皮质功能衰竭。

4. 若疑有暂时性甲低者，可在治疗2年后减药或停药1个月复查甲状腺功能，若功能正常，则

可停药定期观察。

左旋甲状腺素钠（L-thyroxine，L-T_4）是治疗先天性甲低的最有效药物，治疗剂量见表17-2。新生儿甲低初始治疗剂量6～15μg/（kg·d），每日一次口服，目的使高TSH在2周内恢复正常，使FT4达到正常范围，以尽早纠正甲低状态。在随后的随访中，甲状腺素维持剂量必须个体化，根据血FT4、TSH浓度调整。当血清FT4和TSH正常后，随访可减为每2～3月一次，2岁以后可减为每3～6月一次，定期随访需观察患者生长曲线、智商、骨龄，以及血清FT4、TSH变化等。甲状腺素用量不足时，患儿身高及骨骼发育落后，剂量过大则引起烦躁、多汗、消瘦、腹痛和腹泻等症状，必须引起注意，及时调整。

表17-2 先天性甲低的甲状腺素（L-T_4）替代治疗剂量表

年 龄	每日（μg）	每日每千克重量（μg）
新生儿	37.5～50	10～15
3～12月	37.5～75	5～10
1～5岁	75～100	5～6
6～12岁	100～150	4～5
12岁到成人	100～200	2～3

第四节 先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是一组常染色体隐性遗传性疾病，其病因在于类固醇激素合成过程中某种酶的先天性缺陷，导致肾上腺皮质合成的皮质醇完全或部分受阻，经负反馈作用促使下丘脑-垂体分泌的促肾上腺皮质激素释放激素（corticotrophic releasing hormone，CRH）-促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone，ACTH）增加，导致肾上腺皮质增生。有些酶的缺乏同时可导致盐皮质激素和性激素合成障碍。典型的CAH发病率约为1/10000～1/15000，CAH发病率存在种族差异。临床主要特点为肾上腺皮质功能不全、水盐代谢失调、性腺发育异常。

【病理生理和发病机制】

1. 解剖、生理特征　人体肾上腺由皮质和髓质两个功能不同的内分泌器官组成，皮质分泌肾上腺皮质激素，髓质分泌儿茶酚胺激素。肾上腺皮质又可分为3个区带：①球状带，位于肾上腺皮质最外层，占皮质的5%～10%，主要合成和分泌盐皮质激素；②束状带，位于中间层，约占皮质的75%，是储存胆固醇的重要场所，主要合成糖皮质激素，如皮质醇及少量脱氧皮质酮（DOC）、脱氧皮质醇（S）和皮质酮（B）；③网状带，位于肾上腺皮质最内层，主要合成肾上腺雄激素。诸类肾上腺皮质激素均为胆固醇的衍生物，其合成过程极为复杂，必须经过一系列的酶促反应加工而成。在诸多类固醇激素合成酶中，除3β羟类固醇脱氢酶（3β-HSD）外，均为细胞色素P450（cytochrome P450）蛋白超家族成员。类固醇激素的生物合成途径见图17-3。

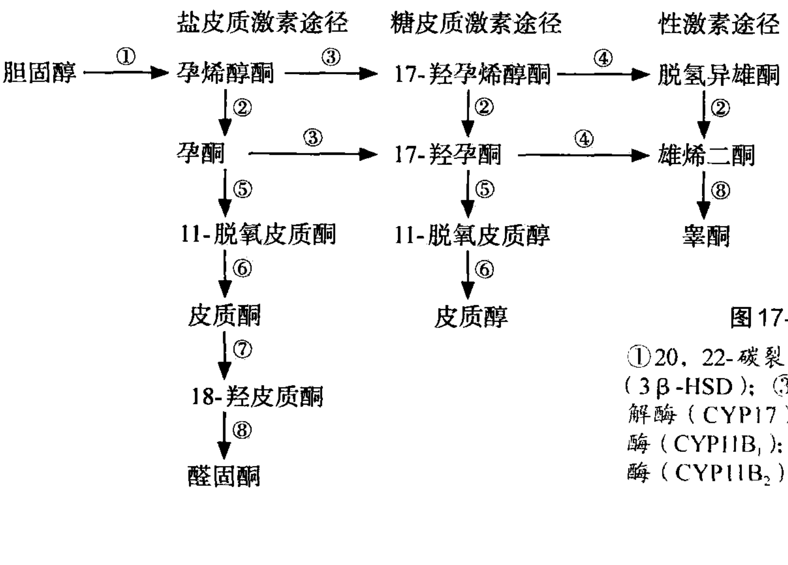


图17-3 类固醇激素的生物合成途径

①20，22-碳裂解酶（CYP11A）；②3β-羟类固醇脱氢酶（3β-HSD）；③17-α羟化酶（CYP17）；④17,20-碳裂解酶（CYP17）；⑤21-羟化酶（CYP21）；⑥11β-羟化酶（CYP11B_1）；⑦18-羟化酶（CYP11B_2）；⑧18-羟脱氢酶（CYP11B_2）

2. 病理生理　在正常情况下，下丘脑分泌的CRH和垂体分泌的ACTH能促进肾上腺皮质细胞增生、激素合成和分泌，当血中皮质醇达到一定浓度时，即通过反馈机制使CRH和ACTH分泌减少。若在类固醇激素合成途径中任何一个酶发生缺陷时，都会使血中皮质醇浓度降低，负反馈作用消失，以致ACTH分泌增加，刺激肾上腺皮质增生；同时酶缺陷导致前体中间代谢产物增多，经旁路代谢可致雄激素产生过多。由于醛固酮合成和分泌在常见类型的CAH中亦大多同时受到影响，故常引起血浆肾素活性（PRA）增高。

CAH主要包括21羟化酶缺乏症（21-OHD）、11β羟化酶缺乏症（11β-OHD）、3β羟类固醇脱氢酶（3β-HSD）缺乏症、17α羟化酶缺乏症（17α-OHD）、胆固醇碳链酶缺乏症（类脂性肾上腺增生症）等类型。其中21-OHD是最常见的CAH，约占CAH总数的90%以上，11β-OHD次之，约占5%～8%，再其次为3β-HSD缺乏症，17α-OHD和胆固醇碳链酶缺陷症则十分罕见，约占1%。

3. 致病基因　CAH是常染色体隐性遗传病，患者为纯合子，父母为杂合子，每生育一胎，1/4的可能性为CAH纯合子患儿。CAH的分子病理为相关基因的遗传突变，导致编码蛋白缺陷，故为单基因遗传病。

（1）CYP21B基因：人类21羟化酶基因定位于第6号染色体短臂（6p21.3），与HLA基因族紧密连锁。由A、B两个基因座构成，A基因（CYP21A）是假基因，B基因（CYP21B）是编码21-OH的功能基因，两者高度同源。CYP21A和CYP21B各有10个外显子及9个内含子组成，基因全长为3463bp。CYP21B基因突变是导致21-OHD的根本原因，包括基因缺失、转换和点突变等。

（2）CYP11B基因：人类编码11β羟化酶的基因为CYP11B1，定位于第8号染色体长臂（8q21）。基因突变热点在外显子2、6、7和8，至今已发现20种基因点突变。

（3）CYP17基因：人类17羟化酶基因定位于第10号染色体长臂（10q24-25），包含8个外显子和7个内含子，基因全长6.6kb。基因缺陷包括小片段缺失、重复及点突变，迄今未见大片段缺失报道。

（4）HSDB1基因：与CAH发病相关的3β羟类固醇脱氢酶主要由HSD3B2基因编码表达，与HSDB1同工酶基因的同源序列高达93%，均定位于第1号染色体短臂（1p11-13），由4个外显子和3个内含子组成，基因全长约7.8kb。目前已报道的基因缺陷不少于17种，主要包括移码突变、无义突变和错义突变。

【临床表现】

1. 21羟化酶缺乏症　根据酶缺乏程度不同，通常将其分为三种临床类型：

（1）单纯男性化型（simple virilizing，SV）：本型约占21-OHD总数的25%，是由于21-OH不完全缺乏所致（酶活性为正常的1%～11%）。患者不能正常合成11脱氧皮质醇、皮质醇、11脱氧皮质酮，致使其相应前体物质17羟孕酮、孕酮和脱氢异雄酮合成增多，促使男性化表型。同时由于患儿仍有残存的21-OH活力，能少量合成皮质醇和醛固酮，故无失盐症状。临床主要表现为雄激素增高的症状和体症。

男孩表现有同性性早熟，在初生时多无任何症状，至6月龄后逐步出现体格生长加速和性早熟，4～5岁时更趋明显，表现为阴茎增大，但睾丸不增大，出现阴毛、变声、痤疮等，生长加速和肌肉发达、骨龄提前，但成年终身高落后，智能发育正常；女孩在出生时即可出现不同程度的男性化体征：阴蒂肥大、不同程度的阴唇融合而类似男孩尿道下裂样改变，子宫卵巢发育正常，亦有生长加速和肌肉发达、骨龄提前，但成年终身高落后等。

（2）失盐型（salt wasting，SW）：本型是21-OH完全缺乏所致，占21-OHD患者总数约75%。临床上除出现单纯男性化型的一系列临床表现外，还可因醛固酮严重缺乏导致失盐的症状出现。往往在生后1～4周出现失盐症状，又由于同时伴有皮质醇合成障碍，出现不同程度的肾上腺皮质功能不足表现，如呕吐，腹泻，脱水和严重的代谢性酸中毒，难以纠正的低血钠、高血钾症，如不及时诊治则导致血容量降低、血压下降、休克，循环功能衰竭。患儿常因诊断延误、治疗不及时死亡。

（3）非典型型（nonclassic，NC）：亦称迟发型或轻型，是21-OH轻微缺乏所引致的一种类型。症状轻微，临床表现各异。发病年龄不一，多在肾上腺功能初现年龄阶段出现症状。男孩为阴毛早现、性早熟，生长加速、骨龄超前；女孩表现为初潮延迟、原发性闭经、多毛症、不孕症等。

2. 11β羟化酶缺乏症（11β-hydroxylase deficiency，11β-OHD） 临床可分为典型与非典型型。因11β-OH缺乏而导致DOC增加，可使部分患儿出现高血钠、低血钾、碱中毒及高血容量，导致高血压症状；又因皮质醇合成减少引起肾上腺雄激素水平增高，出现类似21羟化酶缺乏的高雄激素症状和体征。但一般女孩男性化体征较轻，男孩出生后外生殖器多正常，至儿童期方出现性早熟体征。非典型型临床表现差异较大，部分患儿可至青春发育期因多毛、痤疮和月经不规则而就诊，大多血压正常，男孩有时仅表现为生长加速和阴毛早现，临床较难与21-OHD的非典型型患者区别。

3. 3β羟类固醇脱氢酶（3β-hydroxysteroid dehydrogenase，3β-HSD）缺乏症 典型病例出生后即和出现失盐和肾上腺皮质功能不全的症状，如厌食、呕吐、脱水、低血钠、高血钾及酸中毒等，严重者因循环衰竭而死亡。男性可有不同程度的外生殖器发育不良，女性则出现不同程度男性化。非典型病例约占本症10%～15%，出生时往往无异常，至青春发育期前后出现轻度雄激素增高体征，如女孩阴毛早现、多毛、痤疮、月经量少及多囊卵巢等。

4. 17羟化酶缺乏症（17-hydroxylase deficiency，17-OHD） 由于皮质醇和性激素合成受阻，而DOC和皮质酮分泌增多，导致临床发生低钾性碱中毒和高血压，女性青春期呈幼稚型性征和原发性闭经；男性则表现男性假两性畸形。

【实验室检查】

1. 血17-OHP、ACTH及睾酮水平测定 21羟化酶缺乏症均增高，其中17-OHP可增高达正常的几十倍，是21羟化酶缺乏症较可靠的诊断依据。

2. 血浆肾素、血管紧张素、醛固酮水平测定 失盐型者血醛固酮早期可升高以代偿失盐倾向，严重失代偿后，其水平下降；单纯男性化型者大多正常或轻度增高，但所有患儿其血浆肾素、血管紧张素均有不同程度增高。

3. 血皮质醇测定 典型失盐型CAH，皮质醇水平低于正常，单纯男性化型其水平可在正常范围或稍低于正常。

4. 血电解质水平测定 21羟化酶缺乏症患者出现低血钠，高血钾，代谢性酸中毒。

5. 对于外生殖器两性难辨者，进一步可作染色体核型检查以明确遗传性别。

6. 基因诊断 基因诊断是遗传病诊断最可靠的方法。可对21羟化酶缺乏症的致病基因CYP21B或者其他相应致病基因进行DNA序列分析。CYP21B基因异常分三大类：基因缺失，基因转换及点突变。

【诊断和鉴别诊断】

各种类型CAH临床特征见表17-3。新生儿期失盐型患儿应与幽门狭窄、食道闭锁等症相鉴别；儿童期患儿应与性早熟、真两性畸形、男（或女）性化肾上腺皮质肿瘤、性腺肿瘤等相鉴别。

表17-3 各种类型CAH临床特征

酶缺乏	盐代谢	临床类型
21-羟化酶（失盐型）	失盐	男性假性性早熟，女性假两性畸形
（单纯男性化型）	正常	同上
11β-羟化酶	高血压	同上
17-羟化酶	高血压	男性假两性畸形，女性性幼稚
3β-羟类固醇脱氢酶	失盐	男、女性假两性畸形
类脂性肾上腺皮质增生	失盐	男性假两性畸形，女性性幼稚
18-羟化酶	失盐	男、女性发育正常

【治疗】 治疗原则：①一经诊断应立即给予治疗；②首选氢化可的松或醋酸可的松，有失盐和电解质紊乱者需补充盐皮质激素；③药物剂量因人而异；④应激情况应加大肾上腺皮质激素药物剂量；⑤女性患者及失盐型男女患者应终生治疗，单纯男性化型的男性患者在进入青春期和成年期后可酌情停药。

1. 糖皮质激素 采用氢化可的松（HC）或醋酸可的松治疗，按每日10～20mg/m^{2}计算，总量一般分2～3次，每8～12小时服用1次。新生儿开始治疗剂量宜大些，足以抑制ACTH分泌和纠正水、电解质紊乱。糖皮质激素剂量仍应根据生长速率、骨成熟度、17-OHP、睾酮，ACTH等指标综合分析调整。

2. 盐皮质激素 21羟化酶缺乏症患儿无论是否失盐，其血浆肾素活性都很活跃，应用9α-氟氢可的松（9α-fludrocortisone）可协同糖皮质激素作用，使ACTH分泌进一步减少。一般口服9α-氟氢可的松的剂量0.05～0.1mg/d，失盐难纠正者可加大9α-氟氢可的松至0.2mg/d，每日饮食中加入1～2克盐。

3. 急性肾上腺皮质功能衰竭处理 ①纠正脱水：轻、中度脱水，在最初2小时内静滴5%～10%葡萄糖生理盐水20～40ml/kg；②纠正低血钠：补钠量（mmol/L）按（135 －测得值）×0.6×体重计算，初8～12小时给予总量的一半，余半量放入维持量中补给；9α-氟氢可的松0.05～0.1mg/d口服；③纠正严重高血钾：按葡萄糖0.5g/kg加胰岛素0.3U/kg静滴；④补充HC 100～200mg/m^2·d或醋酸可的松125～250mg/（m^2·d），分三次口服，一周后减量，3～4周后减至维持量。

4. 外科治疗 在药物控制前提下可行外阴矫治术。

5. 女性患者需终生糖皮质激素替代治疗。单纯男性化型的男性患者至成人期，已达到最终身高，可中断治疗。但遇到应激时应根据轻重程度适当补充一些糖皮质激素。失盐型者，无论男女均应终生治疗。对于伴有真性性早熟者，同时给LHRH-a治疗。

【预防】

1. 新生儿筛查 主要对新生儿21羟化酶缺乏症筛查。目的是①预防危及生命的肾上腺皮质危象及盐皮质功能不足而导致的死亡；②预防女性患儿由于外生殖器男性化造成性别判断错误；③预防过多雄激素造成患儿日后身材矮小、心理生理发育等障碍。方法：生后3天足跟采血滴于特制滤纸片上，经ELISA、荧光免疫等方法测定17-OHP浓度来早期筛查和诊断。

2. 产前诊断 因CAH是常染色体隐性遗传病，每生育一胎就有1/4概率为CAH患者。因此，对家族中有本病先证者的孕妇应做羊水细胞或者取绒毛膜进行产前基因诊断。

第五节 生长激素缺乏症

小儿身高低于同种族、同年龄、同性别正常健康儿童平均身高的2个标准差（-2SD）以上，或者低于正常儿童生长曲线第三百分位，称为矮小症。在众多导致矮小的因素中，垂体前叶分泌的生长激素（GH）对身高的影响起着十分重要的作用。患儿因生长激素缺乏所导致的身材矮小，称为生长激素缺乏症（growth hormone deficiency，GHD），又称垂体性侏儒症。GHD是儿科临床常见的内分泌疾病之一，大多为散发性，少部分为家族性遗传。

【病理生理和发病机制】

（一）生长激素和下丘脑-GH-IGF轴

1. 生长激素（GH）的基因 GH是由垂体前叶嗜酸性粒细胞分泌的，含191个氨基酸，分子量22KD，属非糖基化蛋白质激素，GH的半衰期为15～30分钟。人类GH基因定位于第17号染色体长臂q22～24区带，由5个外显子和4个内含子组成。

2. GH分泌和调节 在胎龄3个月内，垂体尚无GH分泌，其后血中GH水平逐步增高；至12周时，GH血浓度可达到60μg/L，30周时达130μg/L，以后GH浓度逐渐下降，出生时为30μg/L，以

后进一步下降。GH分泌一般呈脉冲式释放，昼夜波动大，在分泌低峰时，常难以测到，一般在夜间深睡眠后的早期分泌最高。在血循环中，大约50%的GH与GHBP结合，以GH-GHBP复合物的形式存在。

3. GH的生理作用　GH的生理作用非常广泛，既促进生长，也调节代谢。其主要作用是：①促进骨生长；②促进蛋白质合成；③促进脂肪降解；④对糖代谢作用复杂，能减少外周组织对葡萄糖的利用，亦降低细胞对胰岛素的敏感性；⑤促进水、矿物质代谢；⑥促进脑功能效应，增强心肌功能，提高免疫功能等作用。

4. 类胰岛素生长因子（IGF_1）　IGF_1为肝脏对GH反应时产生的一种多肽，由70个氨基酸组成，基因定位于第12号染色体长臂，含有6个外显子。血中90%的IGF_1由肝脏合成，其余由成纤维细胞、胶原等细胞合成。IGF_1的生理作用主要为刺激软骨细胞增殖、分化和胶原的合成。肝脏合成的IGF_1在血中与类胰岛素生长因子结合蛋白（IGFBPs）结合，输送到外周组织发挥作用，软骨细胞、成纤维细胞、肌肉细胞、血管内皮细胞均存在IGF受体。

（二）生长激素缺乏的病因　根据下丘脑-GH-IGF轴功能缺陷，病因可分为原发性或继发性GHD，单纯性GHD或多种垂体激素缺乏。其主要病因如下：

1. 原发性

（1）遗传：导致生长激素功能缺陷的有关致病基因见表17-4，包括激素异常或者受体异常，也包括与垂体发育有关的基因缺陷。

（2）特发性：下丘脑功能异常，神经递质-神经激素信号传导途径的缺陷。

（3）发育异常：垂体不发育、发育不良，空蝶鞍，视中隔发育异常等。

2. 继发性

（1）肿瘤：下丘脑、垂体或颅内其他肿瘤，例如颅咽管瘤、神经纤维瘤、错构瘤等。

（2）放射性损伤：下丘脑、垂体肿瘤放疗后。

（3）头部创伤：产伤、手术损伤、颅底骨折等。

表17-4　导致生长激素功能缺陷的有关致病基因

基　因	疾　病
POU1F1	多发性垂体激素缺乏症
PROP-1	多发性垂体激素缺乏症
GHRH	生长激素缺乏症
GHRH受体	家族性单纯性生长激素缺乏症
GH-N	家族性单纯性生长激素缺乏症
GH受体	生长激素不敏感综合征（Laron综合征）
IGF-1	IGF_1缺乏症（对GH不敏感）
IGF-1受体	对IGF_1不敏感症

【临床表现】　GH缺乏症的部分患儿出生时有难产史、窒息史或者胎位不正，以臀位、足位产多见。出生时身长正常，出生后5个月起出现生长减慢，1～2岁明显。多于2～3岁后才引起注意。随年龄的增长，生长缓慢程度也增加，体型较实际年龄幼稚。自幼食欲低下。典型者矮小，皮下脂肪相对较多，腹脂堆积，圆脸，前额略突出，小下颌，上下部量正常、肢体匀称，高音调声音。学龄期身高年增长率不足5cm，严重者仅2～3cm，身高偏离在正常均数 -2SD以下。患儿智力正常。出牙、换牙及骨龄落后。青春发育大多延缓（与骨龄成熟程度有关）。

伴有垂体其他促激素不足者，多为促性腺激素缺乏，表现为青春发育延缓，男孩小阴茎、小睾丸，女孩乳房不发育，原发闭经；若伴有ACTH缺乏，则常有皮肤色素沉着和严重的低血糖表现；伴有促甲状腺激素不足，则表现为甲状腺机能低下。部分病例伴有多饮多尿，呈部分性尿崩症。

继发性GHD可发生于任何年龄，并伴有原发疾病的相应症状。

【辅助检查】

1. 血GH测定　血清GH呈脉冲式分泌，半衰期较短，随机取血检测GH无诊断价值，不能区别正常人与GH缺乏症。临床多采用药物激发试验来判断垂体分泌GH状况（表17-5），常用药物激发剂有胰岛素、精氨酸、L-多巴、可乐定。由于各种药物激发GH反应途径不同，各种试验的敏感性、特异性亦有差异，故通常采用至少2种作用途径不同的药物进行激发试验才能作为判断的结果。

GH激发试验前需禁食8小时以上。一般认为两种试验若GH峰值均 < 5μg/L，为完全性GH缺乏症；GH峰值在5.1～9.9μg/L为部分性GH缺乏；GH峰值≥10μg/L为正常反应。

表17-5 GH缺乏症诊断常用药物激发试验

	方法	峰值	机制
可乐定	4μg/kg或0.15mg/m^{2}口服，服药后0、30、60、90min取血测定GH	60～90min	α-肾上腺能受体激动剂，刺激下丘脑GHRH释放
L-多巴	10mg/kg或0.5g/1.73m^2，服药前后取血，时间同上	60～90min	介导下丘脑神经递质多巴胺能途径的兴奋，刺激下丘脑GHRH释放
精氨酸	0.5g/kg静脉滴注，最大量30g 30min滴完，滴注前、30、60、90、120min取血	60～90 min	通过α-受体的介导作用，抑制下丘脑生长激素抑制激素的分泌
胰岛素	正规胰岛素0.05U/kg，生理盐水稀释后静注，注射前、后15、30、45、60min取血	15～30min	通过胰岛素诱导低血糖，刺激GH分泌。血糖降至基础值50%时为有效刺激

2. 血清IGF-1、IGFBP3测定　血循环中IGF-1大多与IGFBP$_3$结合（95%以上），IGFBP3有运送和调节IGF-1的功能，两者分泌模式与GH不同，呈非脉冲性分泌和较少日夜波动，故血中浓度稳定，并与GH水平呈一致关系，是检测下丘脑-GH-IGF生长轴功能的指标。IGF-1浓度与年龄有关，亦受其他内分泌激素和营养状态影响。

3. 颅脑磁共振显像（MRI）　MRI可显示蝶鞍容积大小，垂体前、后叶大小，可诊断垂体不发育，发育不良，空蝶鞍、视中隔发育不良等，并且可发现颅咽管瘤、神经纤维瘤、错构瘤等肿瘤。

4. 染色体检查　对女性矮小伴青春期发育延迟者应常规作染色体检查，以排除染色体病，如Turner综合征等。

5. 根据临床表现可选择性地检测血TSH、T_3、T_4、PRL、ACTH、皮质醇、LHRH激发试验等，以判断有无甲状腺、性腺激素等缺乏。

【诊断和鉴别诊断】

1. 对身高低于同种族、同年龄、同性别正常儿童平均身高2个标准差或第三百分位以下者都应分析原因，仔细了解母亲孕期、围生期、喂养和疾病等情况，结合体格检查和实验室资料，进行综合分析诊断和鉴别诊断。GHD患儿的年增长速率往往 < 5cm，骨龄延迟一般可大于2年以上，GH激发峰值 < 10μg/L。

2. 家族性矮小症　父母身高都矮，身高常在第三百分位数左右，但其年增长速率 > 5cm，骨龄与年龄相称，智能与性发育均正常，GH激发峰值 > 10μg/L。

3. 体质性青春期延迟　属正常发育中的一种变异，较为常见。多见男孩。出生时及生后数年生长无异常，以后则逐年的身高增长及成熟缓慢，尤于青春发育前或即将进入青春发育期时，性发育出现可延迟数年。骨龄落后与性发育延迟相关，亦与身高平行。父母中大多有类似既往史。

4. 宫内发育迟缓　本症可由母孕期营养或供氧不足、胎盘存在病理性因素、宫内感染、胎儿基因组遗传印迹等因素导致胎儿宫内发育障碍。初生时多为足月小样儿，散发起病，无家族史，亦无内分泌异常。出生后极易发生低血糖，生长缓慢。

5. 染色体异常　典型Turner综合征不难区别，但部分患儿系因X染色体结构异常（如等臂畸形、部分缺失等）或各种嵌合体所致病。其临床表现不甚典型，常仅以生长迟缓为主，应进行染色体核型分析鉴别。21-三体综合征除身材矮小外，同时伴有智能落后、特殊面容等特征，故临床诊断一般不易混淆。

6. 骨骼发育异常　如各种骨、软骨发育不良等，都有特殊的体态和外貌，可选择进行骨骼X片及相关基因分析等，以明确诊断。

7. 其他　包括心、肝、肾等慢性疾病，长期营养不良，遗传代谢病（如黏多糖病、糖原累

积症等），以及精神心理压抑等因素导致者，都应通过对病史、体检资料分析和必要的特殊检查予以鉴别。

【治疗】 对生长激素缺乏症的治疗主要采用基因重组人生长激素替代治疗。无论特发性或继发性GH缺乏性矮小均可用GH治疗。开始治疗年龄越小，效果越好。但是对颅内肿瘤术后导致的继发性生长激素缺乏症患者需慎用，对恶性肿瘤或有潜在肿瘤恶变者及严重糖尿病患者禁用。

治疗剂量采用每日0.1U/kg，于每晚睡前半小时皮下注射，可选择在上臂、大腿前侧和腹壁、脐周等部位注射。少数患者在用GH治疗过程中可出现甲状腺激素水平下降，故须监测甲状腺功能，必要时予甲状腺激素补充治疗。

蛋白同化类固醇药物可促进生长，但是该类药物可明显加速骨龄发育，加快骨骺融合，对最终身高无明显改善。

第六节　儿童糖尿病

糖尿病（diabetes mellitus， DM）是由于胰岛素绝对或者相对缺乏而造成的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱。儿童原发性糖尿病主要分为三大类：① 1型糖尿病，因胰岛β细胞破坏、胰岛素分泌绝对缺乏所造成，必须使用胰岛素治疗，故又称胰岛素依赖型糖尿病（IDDM），95%儿童期糖尿病属此类型；② 2型糖尿病，胰岛素抵抗为主，伴胰岛β细胞分泌胰岛素不足或相对缺乏，亦称非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），在儿童期发病者较少，但由于我国近年来发生儿童肥胖症明显增多，发病率有增加趋势；③其他特殊类型糖尿病：如青少年早发的2型糖尿病（maturity-onset type diabetes of the young，MODY），这是一种常染色体显性的单基因遗传病，属非胰岛素依赖型糖尿病，儿童极为罕见。还有妊娠期糖尿病等。本章主要叙述儿童期1型糖尿病。

【病理生理和发病机制】

（一）病理生理 人体中有6种涉及能量代谢的激素：胰岛素、胰高糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和生长激素。胰岛素是体内唯一的一种降糖激素，能多途径增加血糖去路，减少血糖来源，是促进能量储存的激素，其余5种激素均为胰岛素拮抗激素，它们促进血糖升高，促进脂肪和蛋白质分解，在饥饿状态下皆促进能量释放，因而称为胰岛素拮抗激素。1型糖尿病患儿胰岛β细胞破坏，胰岛素分泌不足或完全缺乏，是造成代谢失衡的主要原因。

正常人在摄食后血中胰岛素随着血糖增高而增加，胰岛素能促进葡萄糖、氨基酸和钾离子的膜转运；促进糖利用和蛋白质合成；促进肝、肌肉组织糖原的合成和脂肪组织储存多余的能量；抑制肝糖原分解，抑制糖异生，促进脂肪酸合成、酯化、释放甘油三酯，促进肝脏脂肪合成。在饥饿状态时血中胰岛素浓度甚低，胰岛素拮抗激素浓度增高，使机体动用葡萄糖以外的能源，使能量储存转变为能量动用。

糖尿病患儿由于胰岛素分泌不足或缺如，使葡萄糖的利用（进入细胞）量减少，而增高的胰高糖素、生长激素和皮质醇等却又促进肝糖原分解和葡萄糖异生，脂肪和蛋白质分解加速，造成血糖增高和细胞外液渗透压增高、细胞内液向细胞外转移。当血糖浓度超过肾阈值时，即产生糖尿。自尿液排出的葡萄糖量可达200～300g/d，导致渗透性利尿，临床出现多尿症状，每日丢失大量的水分和电解质，因而造成严重的电解质失衡和慢性脱水。由于机体的代偿作用，患儿渴感增加、饮水增多；又因为组织不能利用葡萄糖、能量不足而产生饥饿感，引起多食。胰岛素不足和胰岛素拮抗激素的增高也促进了脂肪分解，血中脂肪酸增高，肌肉和胰岛素依赖性组织即利用这类游离脂肪酸供能以弥补细胞内葡萄糖不足，而过多的游离脂肪酸在进入肝脏后则在胰高糖素等生酮激素作用下加速氧化，导致乙酰乙酸、β-羟丁酸等酮体累积在各种体液中，形成酮症酸中毒。血渗透压升高、水和电解质紊乱以及酮症酸中毒等代谢失常的发生，最终都造成中枢神经系统的损伤，甚至导致意识障碍或昏迷。

（二）发病机制　流行病学调查提示，糖尿病的发生与种族、地理环境、生活方式、饮食、感染等有关。儿童糖尿病各年龄均可发病，但以5～7岁和10～13岁二组年龄多见，婴幼儿糖尿病较少。患病率男女无性别差异。秋、冬季节相对高发。随着经济发展和生活方式的改变，儿童糖尿病亦有逐年增高趋势。

1型糖尿病的主要病理变化为胰岛β细胞数量明显减少，胰岛呈现纤维化和萎缩，且有大量淋巴细胞浸润。胰岛细胞破坏90%左右可出现糖尿病临床症状。研究表明，1型糖尿病的发生与遗传易感性、胰岛自身免疫及环境因素密切相关，确切的病因仍不清楚，尚无一种完善的理论可以解释所有的病因和发病机制。

1. 遗传易感性　遗传因素在1型糖尿病的发病过程中起着重要的作用。目前已知该病为多基因遗传病，有多个基因与糖尿病的遗传易感性有关。目前研究最多的是1型糖尿病与人类白细胞抗原（HLA）的D区Ⅱ类抗原基因，后者位于第6号染色体短臂（6p21.3）。人群调查发现Ⅰ型糖尿病的发病与HLA Ⅱ类抗原DR_3、DR_4有关，单卵双胎先后发生糖尿病的一致性为35%～50%，如同时有HLA-DR_3/DR_4者发生糖尿病一致性为70%。近年研究发现，HLA-DQA链第52位精氨酸、DQB链第57位非门冬氨酸等位基因为1型糖尿病易感性基因；HLA-DQA链第52位非精氨酸，DQB链第57位门冬氨酸等为糖尿病保护基因。因此HLA-Ⅱ类分子DR-DQA1-DQB1的结构是影响Ⅰ型糖尿病的易感性和保护性的主要因素。

2. 自身免疫　近年研究发现，导致β细胞破坏的过程涉及淋巴细胞、细胞因子、氧自由基等多个细胞免疫环节。T淋巴细胞是破坏胰岛的主要浸润细胞，可直接或间接地杀伤β细胞。同时T淋巴细胞、巨噬细胞等分泌产生的Ⅰ型淋巴因子（IFN-γ，IL-2，TNFβ）和炎症前因子（IL-1α，IL-1β，TNFα等）对胰岛β细胞有破坏作用。氧自由基可作为细胞因子诱导β细胞破坏的中介者。体液免疫表现为体内出现自身抗体，如抗谷氨酸脱羧酶（GAD）抗体、胰岛素自身抗体（IAA）、酪氨酸磷酸化酶自身抗体（IA2）和胰岛细胞自身抗体（ICA）等。此类抗体可能引起免疫细胞间的复杂作用，产生一些有攻击胰岛β细胞作用的细胞因子，如IL-1、TNF-α、IFN-γ及NO等，导致胰岛β细胞的破坏。此外，有的患者还可伴有其他免疫性疾病，如甲状腺功能亢进症、桥本甲状腺炎等。

3. 环境因素　环境因素与1型糖尿病的关系最为复杂，难以肯定。①柯萨奇病毒、巨细胞病毒、EB病毒、流行性腮腺炎病毒及风疹病毒等感染在动物致糖尿病的研究均可引起糖尿病；②牛乳蛋白包括BSA、α-酪蛋白、β-酪蛋白、乳球蛋白等，可作为1型糖尿病体液和细胞免疫的靶抗原，其中酪蛋白为牛乳中的主要抗原片段，可致机体产生相应交叉抗体；③牛胰岛素：牛乳中含有牛胰岛素，可引起机体免疫反应。

【临床表现】　1型糖尿病起病多数较急骤，几天内可突然表现明显多尿、多饮，每天饮水量和尿量可达几升，易饿多食，但体重下降，称为“三多一少”。部分患儿因感染、饮食不当或情绪波动诱发而起病。

婴幼儿多饮多尿不易发现，有相当多的病人常以急性酮症酸中毒为首发症状，表现为胃纳减退、恶心、呕吐、腹痛、关节肌肉疼痛、呼吸深快、呼气中带有酮味，神志萎靡、嗜睡、反应迟钝，严重者可出现昏迷。

学龄儿童亦有因夜间遗尿而就诊者。在病史较长的年长儿中，消瘦、精神不振、倦怠乏力等体质显著下降颇为突出。除消瘦外，一般无阳性体征发现。

在长期的病程中，糖尿病有以下并发症：

1. 急性期并发症

（1）糖尿病酮症酸中毒：儿童时期糖尿病约有1/3以上发生酮症酸中毒，表现为不规则深长呼吸、有酮体味，突然发生恶心、呕吐、厌食或腹痛、腿痛等症状，严重者出现神志改变。常易误诊为肺炎、败血症、急腹症或脑膜炎等。通常血糖甚高，血生化示不同程度酸中毒，血尿酮体增高；

（2）低血糖：由于胰岛素用量过多或用药后未按时进食而引起。表现心悸、出汗、饥饿感、头晕或震颤等，严重者可致昏迷、惊厥，若不及时抢救可致死亡。反复低血糖发作可引起脑功能障碍；

（3）感染：与免疫功能障碍有关。各种感染、咳嗽或结核病等常与糖尿病共存，严重感染可发生中毒性休克；

（4）糖尿病高渗性非酮症性昏迷：在儿童中较少见。表现为糖尿病昏迷伴高血糖，但无酸中毒，血尿酮体无明显增高，血浆渗透压 > 310mmol/L。

2. 慢性并发症　若血糖长期控制不良，其并发症为不可逆性。

（1）生长障碍：表现为生长落后、矮小，性发育延迟。

（2）糖尿病视网膜病：是糖尿病微血管病变最常见的并发症，90% 患者最终将出现此并发症，造成视力障碍，白内障、甚至失明。

（3）糖尿病肾病：其患病率随病程而增加，患儿有明显的肾病，表现为水肿、蛋白尿及高血压等，但少见终末期肾病。肾衰竭亦是引起儿童期糖尿病死亡的原因之一。

（4）糖尿病周围神经病变：儿童糖尿病相对少见。

【实验室检查】

（一）血糖和糖化血红蛋白（HbA1c）

1. 血糖增高，空腹血糖 > 7.0mmolL，随机血糖 ≥ 11.1mmol/L。

2. HbA1c是血中葡萄糖与血红蛋白非酶性结合而产生，其寿命周期与红细胞相同，反映过去3个月的血糖平均水平。正常人 < 6%，未治疗患者常大于正常的2倍以上。若糖尿病患者血糖控制水平平均 < 8.3mmol/L时，HbA1c常 < 7%，为最理想的控制水平。若HbA1c > 9%，发生糖尿病微血管并发症的危险性明显增加。

（二）血电解质　酮症酸中毒时血电解质紊乱，应测血Na、K、Cl、CO_2CP、血pH、血浆渗透压。

（三）血脂　代谢紊乱期血清胆固醇、甘油三酯均明显增高。

（四）尿液检测

1. 当糖尿病患者血糖超过肾阈值（ > 8.9 ~ 10mmol/L）尿糖呈现阳性。

2. 糖尿病酮症酸中毒时尿酮体阳性。

3. 尿微量白蛋白排泄率（UAE）：定量分析尿中白蛋白含量，正常人UAE < 20μg/min（ < 30mg/24h）。留8 ~ 12h或24h尿测微量白蛋白，计算每分钟的UAE。若UAE > 20μg/min、< 200μg/min时应在半年内重复检测3次，均在此范围可以考虑为早期糖尿病肾病，应加强血糖控制，UAE可以减轻或转为阴性。若持续UAE > < 200μg/min，则尿蛋白可 > 0.5g/日，为临床糖尿病肾病。尿微量白蛋白排泄率增高需排除其他原因引起的白蛋白尿，如肾小球肾炎、反复感染、直立性蛋白尿或运动后蛋白尿。

（五）葡萄糖耐量试验（OGTT）　1型糖尿病一般不需做OGTT，仅用于无明显症状、尿糖偶尔阳性而血糖正常或稍增高的患儿。通常采用口服葡萄糖法。试验当日禁食，于清晨按1.75g/kg口服葡萄糖（最大量不超过75g），3 ~ 5分钟内服完；在口服0、30、60、120分钟分别采血测血糖浓度。

（六）抗体测定　检测抗体GAD、IAA、IA2和ICA，主要用于1型糖尿病诊断和鉴别诊断。

【诊断和鉴别诊断】　1型糖尿病的诊断通常是容易作出的，最重要的线索是一个脱水、体重不增的患儿却有不相称的多饮多尿。出现高血糖、糖尿和酮尿便能迅速判定。糖尿病诊断标准如下：①空腹血糖 ≥ 7.0mmol/L（ ≥ 126mg/dl）；②随机血糖 ≥ 11.1mmol/L（ ≥ 200mg/dl）；③OGTT 2小时血糖 ≥ 11.1mmol/L （ ≥ 200mg/dl）。凡符合上述任何一条即可诊断为糖尿病。儿童1型糖尿病一旦出现临床症状、尿糖阳性、空腹血糖达7.0mmol/L以上和随机血糖在11.1mmol/L以上，不需做糖耐量试验就能确诊。

若OGTT后2小时血糖 7.8 ~ 11.1mmol/L，为糖耐量减低。空腹血糖 6.1 ~ 7.0mmol/L为空腹血糖

损害（IFG）。糖耐量损害是指处于正常体内稳态葡萄糖与糖尿病之间的代谢阶段。空腹葡萄糖浓度超过正常值的上限，则当静脉给予葡萄糖时发生急性胰岛素分泌反应丧失以及发生微血管和大血管并发症的危险性进行性增大。许多存在糖耐量损害的个体，其日常生活中的血糖是正常的，而且糖化血红蛋白水平也可能正常或接近正常，仅当进行标准的口服葡萄糖耐量试验时才表现出高血糖。

需与下列疾病相鉴别。

1. 肾性糖尿病　无糖尿病症状，多在体检或者做尿常规检查时发现，血糖正常，胰岛素分泌正常。

2. 假性高血糖　短期大量食入或者输入葡萄糖液，可使尿糖暂时阳性，血糖升高。另外，在应急状态时血糖也可一过性升高，需注意鉴别。

【治疗】　对儿童期的糖尿病必须坚持不懈地治疗，治疗队伍包括儿科糖尿病或内分泌医生、专业护士、受过糖尿病培训的营养师等，强调综合治疗，加强与患者或者家庭的健康教育，使患儿能长期维持血糖接近正常水平，保证儿童获得正常的生活和活动。

1型糖尿病的治疗目的和要求：①消除临床症状；②预防糖尿病酮症酸中毒发生；③避免发生低血糖；④保证患儿正常生长、发育和性成熟；⑤防止肥胖；⑥防止和及时纠正情绪障碍；⑦早期诊断和治疗并发症及伴随疾病；⑧防止慢性并发症的发生和发展。

（一）胰岛素治疗　1型糖尿病必须用胰岛素治疗。

1. 胰岛素制剂和作用　目前所用的胰岛素主要为基因重组技术合成人胰岛素。从作用时间上分为短效、中效和长效三类。短、中效配合使用，每日2次注射方案在国内外均较普遍。各类制剂作用时间见表17-6。

2. 新诊患儿初始治疗　开始胰岛素治疗应选用短效胰岛素（RI），初始剂量应根据患儿体重计算，每天0.5～1.0U/kg，分4次于早、中、晚餐前30分钟皮下注射，临睡前再注射一次。每日胰岛素总量的分配：早餐前30%～40%、中餐前20～30%、晚餐前30%、临睡前10%。以后可过渡到短、中效胰岛素配合使用。

3. 胰岛素的调节　一般当饮食和运动量固定时血糖是调节胰岛素的根据。用RI时应根据每餐后及下一餐前的血糖调节次日该餐前的胰岛素剂量。每次增加或减少胰岛素的剂量不宜过大，以1～2U为宜。在非危重状态下每2～3天调整一次。

4. 胰岛素的注射方式　已有较大改进，如注射针、注射笔、无针喷射装置、胰岛素泵等，目前已经有较多青少年1型糖尿病患者采用胰岛素泵疗法用，可以改善代谢控制，减少严重低血糖的危险。

5. 胰岛素治疗并发症　有低血糖，应及时加餐或饮含糖饮料。慢性胰岛素过量（Somogyi反应）是指胰岛素（尤其是晚餐前中效胰岛素）慢性过量，凌晨2～3时易发生低血糖，低血糖又引发反调节激素分泌增高，清晨出现高血糖，即低-高血糖反应。如清晨尿糖阴性或弱阳性，而尿酮体阳性，则提示夜间低血糖，应检测早晨2～3时血糖，并减少晚餐前或睡前胰岛素用量。

表17-6　胰岛素的种类和作用时间

胰岛素种类	开始作用时间（h）	作用最强时间（h）	维持时间（h）
短效（RI）	0.5	3～4	6～8
中效（NPH）	1.5～2	4～12	18～24
混合（短效+中效）	0.5	2～8	18～24

（二）营养管理　营养管理的目的是使血糖能控制在要求达到的范围内，既要保证儿童正常生长，又避免肥胖，营养师应定期进行营养评估和指导。患者的饮食应基于个人口味和嗜好，且必须与胰岛素治疗同步进行。

热量需要：应满足儿童年龄、生长发育和日常生活的需要。每日总热量kcal（千卡）=

1000+[年龄 × 70 ~ 100]。对年幼儿宜稍偏高。

1. 食物的成分　糖类50% ~ 55%，蛋白质10% ~ 15%、脂肪30%。碳水化合物成分应主要来自淀粉类，高纤维成分的食品有利于促进血糖控制，使食物的消化和吸收时间延长，血糖水平上升较慢。要限制食用蔗糖、精制糖，包括碳酸饮料，防止糖类吸收过快引起血糖的大幅波动。脂肪摄入应减少动物源性的食物脂肪，增加不饱和脂肪的植物油，不饱和脂肪与饱和脂肪的比例约为1.2 ∶ 1.0。蛋白质宜选动物蛋白，多吃瘦肉、鱼，限制摄入蛋黄数。

2. 热量分配　全日热量分三大餐和三次点心，早餐为总热量的2/10，午餐和晚餐各3/10，上午和下午的餐间点心各0.5/10，睡前点心为1/10。大龄儿童可省略上午点心，而把这部分的热卡加在午餐里。应强调根据患者的生活方式制定食谱，注重现实可行，鼓励父母或家庭的积极配合，使患者有较好的依从性。

（三）运动治疗　运动亦对糖尿病患儿至关重要，是儿童正常生长发育所必须的生活内容，不要限制糖尿病患儿参加任何形式的锻炼，包括竞技运动。如果运动不引起低血糖，则不必调节饮食和胰岛素，运动可使肌肉对葡萄糖利用增加，血糖的调节得以改善。糖尿病患儿应每天安排适当的运动，尤其在进行大运动量时应注意进食，防止发生低血糖。运动应在血糖控制良好后才开始，并坚持每天固定时间运动，有利于热卡摄入量和胰岛素用量的调节。

（四）儿童糖尿病酮症酸中毒（DKA）是糖尿病最常见的死亡原因，大多是由于脑水肿的原因。治疗应该：

1. 纠正脱水、酸中毒及电解质紊乱　按中度脱水计算输液量（80 ~ 100ml/kg），再加继续丢失量后为24h的总液量，开始先给生理盐水20ml/kg，脱水严重时可再加入20ml/kg，以后根据血钠决定给半张或1/3张不含糖的液体。前8h输入总液量的1/2，余量在后16h输入。输入液体应遵循先快后慢，先浓后淡的原则进行。见排尿后即加入氯化钾3 ~ 6mmol/kg。只有当血pH < 7.2时才用SB纠正酸中毒，HCO_3的补充量=（15 − 所测HCO_3^-）× 体重（kg）× 0.6，通常先给计算量的一半，再测血pH > 7.2时则不再需碱性液。

2. 胰岛素应用　采用小剂量胰岛素持续静脉输入，儿童胰岛素用量为0.1U/kg/h，加入生理盐水中输入，要检测血糖，防止血糖下降过快。

3. 监测　每小时监测血糖一次，每2 ~ 4小时重复一次电解质、血糖、尿糖、血气分析，直至酸中毒纠正。血清渗透压下降过快有脑水肿的危险。

（五）糖尿病的教育和监控　糖尿病的治疗不仅是使用和调整胰岛素，而且包括对患者及其家人的教育。由于糖尿病是慢性终生疾病，因此对本病的管理和监控非常重要。应做到及时联络、定期随访。

1. 糖尿病教育　内容包括①糖尿病的性质与危害；②糖尿病治疗目的和原则；③胰岛素注射技术；④如何调整胰岛素剂量；⑤饮食治疗的重要性和如何制定食谱；⑥运动疗法的选择及注意事项；⑦如何监测血糖、尿糖、尿酮体和记录要求；⑧低血糖症的识别、预防和治疗；⑨足、皮肤、口腔的保健和护理；⑩糖尿病人及其家庭成员的心理治疗。

2. 糖尿病监控

（1）血糖测定：由于血糖是调节胰岛素用量的根据，故每天应常规四次测量血糖（三餐前及临睡前），每周测一次凌晨2 ~ 3时血糖。血糖应控制在餐前4.4 ~ 6.7mmol/L（80 ~ 120mg/L）、餐后血糖 < 8.3 ~ 10mmol/L（150 ~ 180mg/L），每日平均血糖应 < 8.3mmol/L（150mg/L）为理想，微血管并发症的发生可以明显减少。

（2）糖化血红蛋白（HbA1c）测定：应每3 ~ 4月检测一次。糖尿病患者HbA1c < 7%为控制理想，> 9%控制不当，超过11%则表示控制差。

（3）尿微量白蛋白排泄率测定：一般每年检测1 ~ 2次，以监测早期糖尿病肾病的发生。同时严密观察血压，若发生高血压应予治疗。

第七节 性 早 熟

任何性发育特征初显年龄较正常儿童平均年龄提前2个标准差以上，即儿童性发育启动年龄显著提前者称为性早熟（precocious puberty）。近100多年来全球儿童青春发育普遍提前，例如欧洲国家的女孩月经初潮年龄平均每十年提前2～3个月，我国儿童的青春发育年龄也在不断提前。性早熟的定义在不同国家或民族有差异，目前我国仍将女孩在8岁以前，男性在9岁以前出现第二性征，或者女孩在10岁之前出现月经，定义为性早熟，该定义有一定的主观性。本病女孩较多见，男女之比约为1 ∶ 4。

【病理生理和发病机制】

1. 下丘脑-垂体-性腺轴功能 人类从胎儿期经婴儿期、儿童期、青春期到完全的性成熟和生育这一成长过程中，生殖系统的发育和功能维持受下丘脑（促性腺激素释放激素，GnRH）-垂体（促性腺激素，Gn）-性腺（性激素）轴（HPG轴）的激活和调控。人体由童年向成年过渡的时期称为青春发育期。

从婴儿期至青春前期阶段，中枢神经系统内在的抑制机制和性激素的负反馈作用使下丘脑-垂体-性腺轴保持抑制状态。接近青春期时，中枢神经系统对下丘脑GnRH分泌的抑制作用去除，下丘脑对性激素负反馈的敏感阈逐步上调，即低水平的性激素不足以发挥抑制作用，从而使下丘脑GnRH冲动源激活。GnRH神经元可将来自下丘脑的青春发动的神经信号转换为化学信号GnRH信号以脉冲式释放，GnRH脉冲式释放的频率和幅度调控垂体Gn的释放。随着GnRH分泌频率和幅度的增多，刺激垂体黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH）分泌的频率和幅度也增加，随即性激素的分泌量亦增多，致使性激素水平升高，性征呈现和性器官发育。

2. 青春发育的生理过程 青春发育期是指青春发育开始直至具有生育能力的性成熟序贯过程。一般女孩青春发育首先表现为乳房发育，继而阴毛和外生殖器发育，出现月经来潮及腋毛发育。女孩从乳房增大到月经初潮平均历时2～2.5年。男孩青春发育首先表现为睾丸容积增大，继之阴茎增长增粗、出现阴毛和腋毛及声音低沉、胡须生长等，从睾丸增大到遗精出现平均历时3年。各种性征从开始出现至发育成熟一般需2～5年。

正常青春发育进程可分为5期（Tanner分期法）：Ⅰ期是青春发育前期，Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期分别为青春发育早期、中期和晚期，Ⅴ期则是成人期。男女性征发育分期见表17-7、表17-8。

童年向成年过渡的过程蕴涵着人体生理、心理和体征等诸多方面的变化，包括：①神经内分泌系统的启动而导致下丘脑-垂体-性腺轴功能增强；②第二性征的出现、尤以性腺、性器官发育为特征，从发育到成熟，并有成熟的生殖功能；③由青春期快速增高至骨骺愈合而停止生长，青春期女孩平均长高约25～27cm，男孩长高约28～30cm；④精神与心理逐渐成熟。青春期儿童体格发育虽然发生巨大变化，但心理、认知能力和社会心理（社会适应）仍处在儿童期。

3. 性早熟的发病机制 儿童中枢性性早熟的发病机制较复杂，与神经内分泌功能密切相关。下丘脑GnRH脉冲频率与幅度增加是人体进入青春发育的重要标志，由于某些原因可使下丘脑-垂体-性腺轴提前兴奋，GnRH脉冲释放明显增强而致中枢性性早熟。此外，中枢神经系统的器质性病变也会直接扰乱GnRH脉冲发生器的调控机制而致病。除遗传因素以外，性早熟的发生还涉及环境（包括社会、经济、营养）等因素。此外，环境雌激素污染问题可能与此也相关，即一些并非甾类激素样物质影响相关激素受体的敏感性，由此干扰性腺功能。

表17-7 男性性征发育分期

青春发育分期	青春发育阶段	阴茎长度（cm）	睾丸容积（ml）	阴 囊	阴毛分布
P1	未发育	< 2.5	1～3	幼儿型	无
P2	开始发育	2.5～3.3	4～7	皮松薄、发红	稀直，位于阴茎根部
P3	过渡状态	3.3～4.0	10～15	增大	增多卷曲
P4	过渡状态	4.0～4.5	16～20	继续增大、色深	似成人，薄，未到脐
P5	完全成熟	> 4.5	20～25	成人型	成人型，菱形，厚浓密

表17-8 女性性征发育分期

青春发育		乳 房		阴毛分布
分 期	形 态	分 期	乳房形态	
P1	未发育	B1	幼儿型	无
P2	开始发育	B2	乳房、乳头稍增大高起	稀少色淡，见于大阴唇内侧
P3	过渡状态	B3	乳头呈连续轮廓，较前增大	卷曲，蔓向阴阜，色略深多
P4	过渡状态	B4	乳晕在乳房上形成第二个突起	粗、卷曲、量多
P5	完全成熟	B5	成人型，完全成熟，小阜消失	成人倒三角形，达大腿内侧

根据性早熟的发病机制和病因，可将之分为中枢性性早熟和外周性性早熟：

（1）中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）：亦称完全性或真性性早熟，是指由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前激活，导致性腺发育及功能成熟，与正常青春发育成熟机制完全一致，并可具有一定的生育能力。中枢性性早熟主要包括继发于中枢神经系统各种器质性病变和特发性性早熟两大类。特发性性早熟是指经检查未发现患儿提前启动青春发育器质性病因的性早熟。此类型以女孩居多（约占女孩CPP的80%～90%），亦是CPP中最常见病因；继发性性早熟以男孩居多，约占男孩性早熟的60%。

（2）外周性性早熟（peripheral precocious puberty）：亦称部分性或假性性早熟，是非受控于下丘脑-垂体-性腺轴功能所致的性发育，有性激素水平的升高，并促使性征提前发育，但无生育能力。

儿童性早熟的主要病因见表17-9。在中枢性性早熟中，女性患儿约80%～90%属于特发性性早熟，男性患儿则相反，仅占约20%，多数为器质性病变所致的继发性性早熟，故对男孩中枢性性早熟尤应注意探查原发疾病。

表17-9 常见性早熟的病因

中枢性性早熟	外周性性早熟
特发性 下丘脑垂体病变：错构瘤、视交叉胶质瘤、星型胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、松果体瘤等，感染、外伤、头颅化疗、放疗等 先天畸形：脑积水、蛛网膜囊肿、中隔-视中隔发育不全、鞍上囊肿等 其他：原发性甲状腺功能减低症	肾上腺疾病：肾上腺皮质增生症、肾上腺瘤、肾上腺癌等 性腺肿瘤：卵巢颗粒细胞瘤、畸胎瘤、睾丸间质细胞瘤、自主功能性卵巢囊肿等 外源性含激素摄入（食物、药物、美容用品等） 其他：McCune-Albright综合征、肝母细胞瘤等

【临床表现】 一般中枢性性早熟的临床特征与正常青春发育程序相似，但临床变异较大，症状发展快慢不一。

女孩首先表现为乳房发育，乳头增大，乳晕增大，大、小阴唇增大，色素沉着，阴道出现白色分泌物；阴道黏膜细胞出现雌激素依赖性改变，子宫、卵巢增大，可有成熟性排卵和月经。

男孩首先表现为睾丸增大（≥4ml容积），阴囊皮肤皱褶增加，色素加深，阴茎增长增粗；阴毛、腋毛、胡须生长；声音变低沉；精子生成；肌肉容量增加，皮下脂肪减少。

此外，由于过早发育引起患儿生长加速，骨成熟加速，骨龄提前，可造成终身高低于靶身高，影响终身高。颅内肿瘤所致者在病程早期常仅呈性早熟表现，后期始见颅压增高、头痛、呕吐、视野缺损等神经系统症状和体征。

外周性性早熟临床表现有第二性征出现，但非青春期发动，一般无性腺增大，与下丘脑-垂体-性腺轴的活动无关，而与内源性或者外源性性激素水平升高有关。

【辅助检查】

1. 内分泌激素检查　包括测定FSH、LH、雌二醇、睾酮、17-羟孕酮基础值。如果第二性征已达青春中期程度时，血清促黄体生成素（LH）基础值可作为初筛，如 > 5.0IU/L，即可确定其性腺轴已发动，不必再进行促性腺激素释放激素激发试验。

2. 促性腺激素释放激素（GnRH）兴奋试验　亦称LHRH兴奋试验，其原理是通过GnRH刺激垂体分泌LH和FSH分泌，从而评价垂体促性腺激素细胞储备功能，本试验对性腺轴功能已启动而促性腺激素基础值不升高者是重要的诊断手段，对鉴别中枢性与外周性性早熟具有重要意义。一般采用静脉内注射LHRH（戈那瑞林），按2.5μg/kg（最大剂量≤100μg），于注射0min、30min、60min时采血检测血清LH和FSH。正常青春期或真性性早熟者，LH峰值出现时间在15～30分钟，用放射免疫法测定时，LH峰值 > 12.0IU/L、LH峰/FSH峰 > 0.6～1.0时可认为其性腺轴功能已经启动；用免疫化学发光法（ICMA）测定时，LH峰值 > 5.0IU/L、LH峰/FSH峰 > 0.6可认为其性腺轴功能已经启动。

3. 骨龄测定　可拍摄左手和腕部X线正位片，骨龄超过实际年龄一岁以上可视为提前，发育越早，则骨龄超前越多。

4. B超检查　子宫、卵巢及睾丸B超可观察子宫卵巢大小、卵巢内卵泡数目和大小、卵巢有无囊肿及肿瘤、睾丸有无肿瘤。

5. 头颅MRI检查　对确诊中枢性性早熟的小年龄女孩和所有男孩应作头颅MRI检查，以排除颅内占位性病变。

【鉴别诊断】

（一）单纯性乳房早发育（premature thelarche）　是女孩不完全性性早熟的特殊表现，起病年龄小，常 < 2岁，乳腺仅轻度发育，常呈现周期性变化。不伴生长加速和骨龄提前，血清E_2和FSH的基础值常有轻度增高，GnRH兴奋试验中FSH峰值增高。由于本病小部分患者可逐步演变为真性性早熟，故应重视随访，观察女孩乳房早发育的发展过程，争取及时介入治疗。

（二）单纯性阴毛早发育（premature pubarche）　属不完全性性早熟的特殊类型，两性均可发病。好发于6岁左右，除阴毛外可伴有腋毛发育，但无其他副性征出现，无性腺发育，亦不发生男性化。部分患儿可有轻度生长加速和骨龄提前，常有家族史。可能与肾上腺功能早现（adrenarche）、过早分泌大量雄激素有关。

（三）月经早潮（premature menarche）　单独发生月经而无其他性早熟表现，大多数女孩仅为1～3次阴道出血，促性腺激素正常。可能由于卵巢活动引起E2分泌，卵巢B超有时可发现滤泡囊肿。

（四）McCune-Albright综合征　本症是由于G蛋白α-亚基基因突变，刺激cAMP分泌增加，可激活多种内分泌激素受体，例如FSH、LH受体，有时包括ACTH、TSH受体。患儿除性早熟征象外，尚伴有皮肤咖啡色素斑和骨纤维发育不良，偶见卵巢囊肿。少数患儿可能同时伴有甲状腺功能亢进或Cushing综合征。

【治疗】　本病治疗应依据病因而定，如肿瘤引起者应手术摘除或进行化疗和放疗；甲状腺功能减退者给予甲状腺激素补充治疗；先天性肾上腺皮质功能增生者采用皮质激素制剂治疗。

中枢性性早熟的治疗目的是：①控制或减缓第二性征发育，延迟性成熟过程；②抑制性激素引起的骨成熟，防止骨骺早闭而致成人期矮身材；③同步进行适当的心理和行为指导，从而达到保证儿童理想生长发育的目的。

1. 促性腺激素释放激素类似物（GnRHa） 此类药物是将GnRH（10肽）分子结构中第6位甘氨酸换成D-色氨酸（达菲林和达必佳）、D-亮氨酸（抑那通）等的长效合成激素，其作用原理是利用下丘脑激素类似物竞争性抑制自身分泌的GnRH，减少垂体促性腺激素分泌。可按100～120μg/kg用药，每4周肌注一次。治疗后LH、FSH的分泌下降，E2水平相应方面下降，性征退缩甚至恢复到青春期前水平，骨骼发育减慢，不良反应较少见。

2. 达那唑 有抗孕激素和雌激素作用，其作用机制是反馈抑制下丘脑垂体促性腺激素分泌，使体内雌激素水平下降。副作用有时见声音粗、毛发增多、出现粉刺等，一般不作为首选药物。甲孕酮（又称安宫黄体酮）已不再用于治疗性早熟。

（顾学范）

第十八章　小儿常见危重症

第一节　儿科危重病学概述

儿科危重病学（pediatric critical care medicine）是对儿科危重症进行临床诊治和相关研究的一门学科。危重病学理论和危重监护病房的临床实践涉及生理、病理、药理、诊断和治疗技术等多个学科、专业领域。发达国家从20世纪60～70年代开始，我国从80年代起陆续建立儿童危重监护病房（pediatric intensive care unit，PICU）和新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）。PICU的设置目标是对儿科危重病提供最佳的监护和治疗。在PICU中患者常需要接受各种急救处理及复杂的诊断、治疗或各项专业化的监护。由于PICU技术的广泛开展，使我国危重患儿抢救成功率日益提高，该学科的人员队伍已逐渐壮大，相关的临床与基础研究也比较深入，小儿危重病学科已成为儿科专业的重要学科。

一、小儿危重病区设置及管理

（一）小儿危重病区的特点

1. PICU应具备较强的人员配置　医疗工作由各级训练有素的专职医护人员承担，他们技术熟练、职责分明，有独立抢救应急能力，责任心强。此外还需有各类小儿分科专家如麻醉科、小儿外科、放射、心血管专家及呼吸治疗师等参与工作。

2. PICU应具有精良的医疗设备　除了训练有素的医护人员对病人直接观察监护外，尚配有各种先进监护装置，用系列电子设备或仪器对患儿生命体征、体内生化状态、血氧、二氧化碳等进行持续或系统的监护，并集中了现代化精密治疗仪器以便采取及时相应的治疗措施，对病人全身各脏器功能进行特别的护理，尽快使病人转危为安或防止突然死亡。

PICU精密仪器集中，能最有效地利用人力、物力、以便于保养、维修、延长机器使用期限。有PICU的三级医院常有较强的生物医学工程（biomedical engineering，BME）人员配备，使各种仪器得到及时、有效的维修和预防保养（preventive maintenance）。

3. PICU具有对重危儿的转运能力　人口稠密地区建立的区域性PICU并承担重危儿的转运、接纳重危病儿；对所属地区Ⅰ、Ⅱ级医院进行业务指导，并负责协调所属地区儿科及护理会诊工作，与地区协作网建立密切联系进行小儿急救的理论与实践的培训。

（二）PICU的人员配备和职责分工　PICU中均为重危病儿，病情变化快，需进行持续观察，加上较多仪器设备，治疗复杂，所需人力，物力远较一般病房为多。PICU中护士与病儿之比一般为2～3 ∶ 1，而在国外发达国家，该比例可能更高。在恢复期病人的中间监护（intermediate care）每位护士可护理恢复期病儿4～5人。根据我国目前的条件，PICU及中间监护合计医生与病人的比例为1 ∶ 2～3。经过专业培训的PICU医生能独立处理各种重危情况。在PICU工作比较强调实际操作能力的培养，如熟练掌握复苏技术，掌握气管插管指征及技术，熟练应用人工呼吸机，各类氧气治疗，能作胸腔闭锁引流，能经皮放置周围动、静脉插管、经外周静脉的中心静脉插管（PICC），能进行脑室、膀胱穿刺及电除颤术等。能使用各种监护仪，能正确分析血气、电解质、酸碱失衡性

质及阅读分析心电图及X光片等。此外，由于工作性质的原因，常有夜班、外出转运病人等任务，对工作人员的身体素质要求也相对较高。

（三）PICU病人的转入或转出标准

1. PICU转入标准

（1）患儿需要进行创伤性的监测：如动脉压和中心静脉压监测，肺动脉压监测，心输出量和血管外肺水监测、颅内压监测等。

（2）患儿有下列征象：呼吸功能障碍或衰竭；心血管系统功能障碍，如休克、低血压、高血压危象；急性神经系统病变，如昏迷、癫痫持续状态、颅内压增高等；急性肾功能衰竭需透析、连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）或连续静脉血滤（continuous veno-venous hemofiltration，CVVH）治疗；出血性疾病经大量输血无效时，各种中毒等。

2. PICU转出标准

（1）当患儿病情已缓解，不需要在加强监护的环境中进行诊治时可转出PICU。

（2）病人不需要进行有创监测时。

（3）病人能自我保护其气道通畅时（有咳嗽和恶心反射）。

（4）病人的血液动力学稳定。

二、PICU的常见危重症

小儿危重症的疾病谱随着环境、医疗和生活条件的改变而发生变化，常见收住PICU的危重病如下：

1. 中枢神经系统疾病　如各种原因引起的昏迷、惊厥、运动障碍，包括癫痫持续状态、各种代谢紊乱、中枢神经系统感染、出血、创伤等。

2. 呼吸系统疾病　急性呼吸衰竭，包括重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、气管、支气管异物，哮喘持续状态、气胸、上呼吸道梗阻、球麻痹和假性球麻痹等。

3. 各种类型休克和多脏器功能不全综合征。

4. 大出血，如胃肠道出血、颅内出血、肺出血等。

5. 严重的肾脏疾病　如急性肾衰竭需透析或接受CVVH治疗。

6. 各种中毒　包括毒物如有机磷、鼠药、药物、食物、一氧化碳中毒等。

7. 心血管系统疾病　如各种原因的心跳呼吸骤停、严重的心律失常、心功能不全、高血压脑病等。

8. 各种严重的代谢紊乱，如糖尿病酮症酸中毒、甲状腺功能危象等。

9. 创伤意外，包括溺水、交通事故、烧伤、电击伤等。

三、PICU常用的监护仪器及诊疗技术

近年来随着电子技术的发展，PICU的监护设备种类及功能有了较大的发展，使危重儿的监护更精确可靠，治疗更为有效和合理。PICU中常用的监护电子设备及抢救治疗设备如下：

（一）生命体征监护

1. 心率呼吸监护仪　是PICU最基本的监护设备。通过连接胸前或肢体导联，监护及显示心率、心电波形。根据心电波型尚可粗略观察心律失常类型；通过胸部阻抗随呼吸变化原理监测及显示呼吸次数（需用胸前导联）。该仪器一般可设置心率、呼吸频率过快或过慢报警，并具有呼吸暂停报警功能。所有重危病人都要持续进行心电及呼吸监护。心电监护能发现心动过速、过缓，心搏骤停及心律失常等，但不能将荧光屏上显示的心电波型作为分析心律失常及心肌缺血性损害的标准用；监护仪具有显示屏、可调节每次心跳发出声音的大小和心率高/低报警。通过心电监护可测知心率、察看心电波形、以它和病儿的脉搏比较可分辨出报警系人本身心率过缓或过速或由于伪差（artifact）

（如导联松脱）所致。胸前导联传感器由三个皮肤生物电位电极组成。多采用左、右胸电极加右腋中线胸腹联合处导联电极。左-右胸前或左胸前-右腋中线胸腹联合处常是呼吸信号的采集点，两处不宜靠得太近，以免影响呼吸信号质量。心率呼吸监护仪用前需先将导电液涂在干电极上，打开电源，调好声频讯号至清楚听到心搏，并将心电波形调至合适大小，设置好高、低报警值。应用时电极位置必须正确，导联电极必须粘贴于皮肤使其不松脱。当需了解过去一段时间内心率变化可按趋向键，此时荧光屏上会显示一定时间内心率快慢变化趋向图形，也有监护仪可储存心律失常波形，供回忆分析。

目前功能复杂的心肺监护仪常采用多个插件，可监测体温、心率、呼吸、血压、血氧饱和度、胃粘膜pH（gastric intramucosal pH，pHi）、呼出气二氧化碳、潮气量、每分通气量、气道阻力、肺顺应性、脉波指示连续心排血量测定（PiCCO）等。

2. 呼吸监护仪　呼吸监护仪一般监护呼吸频率、节律、呼吸幅度、呼吸暂停等。

呼吸运动监护仪：监护呼吸频率及呼吸暂停用，其原理为通过阻抗法监测呼吸运动，与心电监护电极相连，从呼吸时胸腔阻抗的周期性变化测定呼吸间隔并计算出呼吸频率，然后将电讯号传送至示波器分别显示呼吸幅度、节律，并以数字显示瞬间内每分钟呼吸次数。

3. 血压监护　可采用无创或有创方法进行。目前多采用电子血压计，如Dianamap™血压监护仪。它同时监测脉率及血压（包括收缩压、舒张压、平均动脉压）。电子血压计配有特制大小不等袖带，以适合足月儿或早产儿。新生儿袖带宽度应为肩至肘长的2/3。压力袖带包绕（上）臂或大腿时袖带上的箭头要正对脉搏搏动处。根据病情需要可设定时测量，亦可随时按压起始键进行测量。仪器能设收缩压、舒张压、平均动脉压及心率的报警值。测量时血压计上显示的心率数应与心电监护仪上显示的心率数相符，当病人灌注不良处于休克、收缩压与舒张压差小时，只能显示平均动脉压而不显示收缩及舒张压。当使用不当或病人灌注不良时，仪器可显示相应的提示信息，以便作出调整进行重新测定。

创伤性直接测压法：该测压方法是将测压管直接置于被测量的系统内，如动脉、中心静脉等。由监护仪中的中心处理系统、示波器及压力传感器及测压管组成。通过测压管，将被测系统（如动脉）的流体静压力传递至压力传感器。常用的石英传感器利用压电原理可将压力信号转化为电信号，输入监护仪的压力监测模块进行处理，最终显示压力波形及收缩压、舒张压、平均压读数。使用时应设定收缩压、舒张压、平均压和心率的报警范围；系统连接后应进行压力零点校正再行测量。通过该方法测定的压力较为可靠，适用于四肢明显水肿、休克等不能进行无创血压测定的患儿。通过波形的显示可较直观、实时地反映压力的变化趋势，是危重儿抢救的重要监测手段之一。新生儿在脐动脉插管的情况下，采用直接测压法比较方便；也可用桡动脉、中心静脉等。直接持续测压法的主要缺点是其具有创伤性，增加了出血、感染等机会。为保证血压及中心静脉压测定读数的准确性，应注意点是将压力传感器置于心脏水平位，传感器与测压装置的穹隆顶盖间无空气泡，导管通路必须通畅无空气泡及血凝块。

4. 体温监测　可测定皮肤、腋下、直肠及鼓膜温度。鼓膜温度可采用红外线方法进行测定，它能较准确地反映中心体温，是寒冷损伤时体温评估及新生儿缺氧缺血性脑损伤进行亚低温头部选择性降温治疗时的无创伤性监测手段之一。

（二）氧合或通气状态的评估

1. 氧浓度分析仪　可测定吸入氧浓度，读数范围为21%～100%。测量时将探头置于头罩、呼吸机管道内以了解空-氧混合后实际吸入的氧浓度，指导治疗。

2. 经皮氧分压（$TcPO_2$）测定仪和经皮二氧化碳分压（$TcPCO_2$）测定仪　经皮血氧监护仪传感器由银制阳极、铂制阴极（Clark电极）以及热敏电阻和加热器组成。传感器上需盖有电解质液和透过膜，加热皮肤表面（常为43～44℃），使传感器下毛细血管内血液动脉化，血中氧自皮肤透过后经膜在传感器发生反应产生电流，经处理后显示氧分压读数。应用时传感器应放置在患儿体表既

避开大血管又有良好毛细血管网的部位，如上胸部、腹部。不要贴于活动肢体，以免影响测定结果。该法为无创伤性，能持续监测血氧分压及指导氧疗。

经皮二氧化碳分压监护仪由pH敏感的玻璃电极及银/氧化银电极组成。利用加热皮肤表面传感器（常为43～44℃），使二氧化碳自皮肤透过后经膜在传感器发生反应，经处理后显示二氧化碳分压读数，进行连续监测。

经皮氧及二氧化碳分压监护仪的特点是能直接、实时反映血氧或二氧化碳分压水平，减少动脉血气分析的采血次数，指导氧疗；在新生儿持续肺动脉高压的鉴别诊断时，采用不同部位（上、下肢）的经皮血氧分压差，可评估动脉导管水平的右向左分流。其缺点是检测探头每3～4小时需更换位置一次，以免皮肤烫伤；使用前及每次更换探头时，必须进行氧及二氧化碳分压校正。目前已有将经皮氧分压（$TcPO_2$）和经皮二氧化碳分压（$TcPCO_2$）测定制成同一探头，同时相应校正的自动化程度也有提高，便于使用。

3.脉率及血氧饱和度仪　该仪器的出现极大地方便了新生儿、尤其是极低体重儿的监护，使临床取血检查的次数大为减少，同时减少了医源性失血、感染等发生机会。它能同时测定脉率及血氧饱和度，为无创伤性的、能精确反映体内氧合状态的监护仪。传感器由两个发光二极管发出特定波长的光谱，光波通过搏动的毛细血管床后到达感光二极管。由于氧合血红蛋白与还原血红蛋白对每一种波长的光波吸收量不同，根据光波吸收情况经机器内微机处理后算出（SaO_2）。常用传感器有指套式，夹子式及扁平式等种类，可置于新生儿拇指、大踇趾等位置。机器显示脉冲光柱或搏动波形，显示血氧饱和度（SaO_2）值，同时显示脉率数。使用时必须将传感器上光源极与感光极相对，切勿压绕过紧，开机后设好上下限报警值后仪器即显示脉率与SaO_2值。应用该仪器者应正确掌握氧分压、氧饱和度与氧离曲线的关系；各种影响氧离曲线的因素，如胎儿或成人型血红蛋白、血pH值、二氧化碳分压等都会影响特定氧分压下的血氧饱和度。在较高血氧分压时，氧离曲线变为平坦，此时的氧分压变化而致的SaO_2变化较小，故该仪器不适合于高氧分压时的监护；当组织灌注不良时，测得SaO_2值常偏低或仪器不能捕捉到信号；当婴儿肢体过度活动时显示的SaO_2及心率常因干扰而不正确，故观察SaO_2读数应在安静状态下，当心率显示与心电监护仪所显示心率基本一致时取值。新生儿氧疗时尤其早产儿应将SaO_2维持在85%～95%之间，此时的氧分压值约在50～70mmHg，可减少早产儿晶体后视网膜病（ROP）的发生机会。

（三）中心静脉压监测　中心静脉压（CVP）与右心室前负荷、静脉血容量及右心室功能等有关。将导管插入至上、下腔静脉后，与传感器相连，再按有创动脉测压步骤操作，即能显示中心静脉压。中心静脉压检测用于休克病人，以便根据CVP进行早期目标治疗（early goal-directed therapy，EGDT）指导补液。

（四）脉波指示连续心排血量测定（PiCCO）　其血液动力学测定是进行较精确的循环治疗的依据。PiCCO可以测量中心静脉压、动脉压、利用热稀释法可以测量心输出量（CO）、体循环阻力、肺血管通透性指数、血管外肺水、胸内血容积、不间断容量反应等血液动力学监测，并能从中心静脉置管内抽取静脉血进行氧代谢的监测和计算。它是目前为儿童和小婴儿提供较多生理参数的安全有效的循环监测方法，指导在休克、循环衰竭和ARDS等危重病人的补液和循环治疗。

（五）胃黏膜pH（gastric intramucosal pH，pHi）　由于缺血缺氧可以导致局部组织的乳酸堆积和酸中毒，因此测量胃黏膜组织内的酸度便有可能成为反映其灌注和氧代谢的替代指标。胃黏膜pH值是近年来发展起来的反映胃粘膜缺血、缺氧敏感的指标，并能间接反映机体组织氧合状况，可作为组织氧供与氧耗的敏感监测指标。

（六）创伤性或无创性颅内压监测　目的是了解在颅内出血、脑水肿、脑积水、机械通气时颅内压的急性变化及其对治疗的反应，以便临床对其急剧变化作出处理。新生儿及小婴儿在前囟门未闭时可将传感器置于前囟作无创伤性颅内压力监测。测定时婴儿取平卧位，头应保持与床呈水平位，略加固定，剃去前囟部位头发，将传感器贴于前囟即能测得颅内压读数。

（七）监护仪的中央工作站 将多个床边监护仪连接于中央监护台，在护士站集中反映各监护床单位的信息，包括心率、呼吸、血压、氧饱和度、体温等，这在成人的ICU已有普遍的应用，近年来在部分PICU也采用了该技术。但应强调在新生儿监护室，床边监护、直接观察甚为重要，而中心监护系统的作用不十分有意义。

（八）体液及生化监护 如红细胞压积、血糖、血清电解质、血胆红素、渗透压及血气分析等可在PICU中完成。

（九）监护室常用诊断设备

1. 床边X线摄片机 为呼吸治疗时不可缺少的设备，对了解心、肺及腹部病情，确定气管插管和其他置管的位置，了解相关并发症，评估疗效等都有很好的作用。床边X线摄片机的功率以200mA为好，功率太低可因患儿移动而影响摄片质量。

2. 透光灯 常由光源及光导纤维组成，属于冷光源。主要用于诊断的照明，如在气胸时通过胸部透照可发现光的散射，作出床边的无创性诊断；也可用于桡动脉穿刺的照射，以寻找桡动脉，引导穿刺。

3. 电子磅秤 用于体重的精确测定，也用于尿布的称重以估计尿量。

4. 食道pH监护仪 用于呕吐及呼吸暂停的鉴别诊断。

5. 床边超声诊断仪 PICU病儿常因病情危重或人工呼吸机应用，需床边进行超声检查，以明确先天性畸形、颅内出血、胸腹脏器变化等形态学改变；通过多普勒方法还可了解血液动力学改变，脏器血流及及肺动脉压力等以指导治疗。由于新生儿的体表较薄，采用超声仪的探头频率宜高，如5～7MHz，以提高影像的分辨率。

6. 肺力学监护 常用于呼吸机治疗时的监测。以双相流速压力传感器连接于呼吸机管道近病人端进行持续监测气体流速、气道压力，通过电子计算机显示出肺顺应性、潮气量、气道阻力、每分通气量、死腔气量、并能描绘出压力-容量曲线。通过肺力学监测能更准确指导呼吸机参数的调节，减少肺部并发症的发生。

7. 呼吸末二氧化碳监测仪 常结合人工呼吸应用，以监测患儿的通气状态。

8. 纤维支气管镜 近年来应用于儿科呼吸系统疾病临床诊断和治疗的一项新技术，是PICU抢救危重患儿的一种重要手段。在儿科各种危重症病人呼吸机依赖和撤机困难、难治性重症肺炎、并发肺不张等的诊断和治疗可发挥重要的作用。

（十）生命支持的相关技术

机械通气是PICU中最常用的生命支持手段。包括：

1. 常频机械通气 以人工的方法提供肺的通气，满足其氧合和排出二氧化碳的要求。一般提供的呼吸频率与生理呼吸频率相同或相近。

2. 高频通气 包括高频振荡（high-frequency oscillation，HFO）、高频喷射（high-frequency jet ventilation，HFJV）和高频气流阻断（high-frequency flow interrupter，HFFI），其特点是提供的频率很高，呼吸的潮气量小于生理死腔。

3. 部分液体通气（partial liquid ventilation，PLV） 即利用氟碳有高度的气体溶解性的特点，将肺功能残气量部分充满氟碳化合物后进行机械通气，以改善氧合。

4. 无创正压机械通气（NIPPV） 与气管插管机械通气（有创通气）相似，NIPPV同样能通过改善通气及气体交换、降低呼吸功的消耗，对轻～中度呼吸衰竭患者可提供有效的呼吸支持，因而NIPPV的适用范围包括从急性呼吸衰竭～慢性呼吸衰竭的多种疾病。常用的模式有鼻（面）罩无创双水平正压通气（non-invasive bi-level positive pressure ventilation，BiPAP）和无创持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）等。

5. 体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO） 将右心房的血引出进行体外膜氧合，再循环进入右房（venovenous ECMO）或经颈动脉插管循环进入动脉系统（veno-arterial

ECMO），以短期（数天）部分替代肺的气体交换和/或循环支持功能，维持患儿生命，待心脏和/或肺部疾病的好转。当心脏和/或肺部疾病好转后再转回使用人工呼吸机通气，直到撤离呼吸机。

一氧化氮吸入（inhaled nitric oxide，iNO）：为选择性肺血管扩张剂，它主要通过激活鸟苷酸环化酶，使cGMP增加，导致肺血管平滑肌舒张。而进入血循环的NO能迅速地被血红蛋白结合灭活而不对体循环产生作用，故吸入NO是唯一的选择性肺血管扩张剂，常用于低氧性呼吸衰竭和肺动脉高压的治疗。近年来应用内皮素受体拮抗剂波生坦（bosentan）、5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非或雾化吸入伊洛前列素等治疗肺动脉高压，也具有较好的选择性和有效性，肺动脉高压的治疗取得明显进展。

连续静脉血滤（CVVH）/腹膜透析：CVVH常采用双腔静脉插管，将血液引流出，通过滤器，达到净化血液的目的，常用流速为10ml/（kg · min）。连续静脉血滤和（或）腹膜透析均可作为肾衰竭时的肾脏替代、各种毒素和炎症介质的清除等。

心脏起搏：可分为临时性和永久性两种，危重病人的抢救以临时心脏起搏为主，包括经静脉心内膜起搏、心外膜起搏、经食管心脏起搏和经胸壁心外起搏等多种类型，临床应用最多、疗效较好的是经静脉临时人工心脏起搏。

心律转复与除颤：应用电击造成瞬间心脏停搏，排除异常节律点所发出冲动的干扰，使窦房结重新成为心脏起搏点，从而恢复正常窦性心律。在室速、室上速等情况下，采用同步电击转复心律，若病人存在心室纤颤须紧急处理时，则采用非同步电击除颤。

（十一）其他PICU常用诊疗设备 NICU配备具有伺服系统的辐射加温床、保暖箱、变温毯、冰帽；静脉输液泵；血糖仪；蓝光治疗设备；氧源、空气源、空氧混合器；塑料头罩、温湿化吸氧装置；胸腔闭式引流器及负压吸引装置；转运床；喉镜、抢救复苏设备、复苏皮囊、（戴面罩）、除颤仪等。常用消耗品有：鼻导管，可供不同吸入氧浓度的塑料面罩，各种型号管径的气管内插管、喉罩、口咽通气道。各种插管：周围动、静脉内插入管；脐动、静脉插管（分3.5Fr、5Fr、8Fr）；中心静脉留置导管和PICC管；血液透析和腹膜透析管；PiCCO plus热稀释导管套件；喂养管（分5Fr、8Fr）；吸痰管等。

（杜立中）

第二节 小儿心肺复苏

心跳呼吸骤停是指患儿突然呼吸及循环功能停止。心肺复苏（cardiopulmonary resuscitation，CPR）是包括采用一组简单的技术，使生命得以维持的方法。

【心肺复苏技术的三个方面】

1. 基础生命支持（basic life support） 儿童基础生命支持包括一系列支持或恢复呼吸或心跳呼吸停止儿童的有效通气或循环功能的技能。任何一个受过训练的医务人员或非医务人员都可以进行基础生命支持，它对伤病儿童的最终恢复是非常重要的。当心跳呼吸停止或怀疑停止时，同样需要迅速将患儿送到能给以进一步生命支持的医疗机构。

2. 高级生命支持（advanced life support） 为心肺复苏的第二阶段，有经验的医护人员参与此时的抢救工作，并且常有明确的分工，协调处理呼吸、胸外心脏按压、辅助药物应用、输液、监护及必要的记录。小儿心跳呼吸骤停后对人工通气或用氧有反应、或需要高级生命支持的时间 < 5 min，在复苏成功后神经系统正常的可能性较大。

3. 稳定及复苏后的监护 指为使复苏后的病人稳定而进行的进一步处理及监护。

【小儿心跳呼吸骤停病因】 引起小儿心肺骤停的原因甚多，如新生儿窒息、婴儿猝死综合征、喉痉挛、喉梗阻、气管异物、胃食管反流、严重肺炎及呼吸衰竭、药物、严重心律失常、中毒、代谢性疾病、心肌炎、心肌病、心力衰竭、心血管介入治疗操作过程、各种意外损伤等。心肺复苏的

措施一旦启动，就应该开始考虑心肺骤停的原因。心肺骤停难以预料，但触发的高危因素应引起足够的重视，以便在心肺骤停发生前进行必要的干预以避免其发生。最危险因素包括：

1. 心血管系统的状态不稳定，如大量失血、难治性心衰、低血压和反复发作的心律失常。
2. 急速进展的肺部疾病，如严重的哮喘、喉炎、重症肺炎、肺透明膜病等。
3. 外科手术后的早期，如应用全身麻醉及大量镇静剂足以使患儿对各种刺激的反射能力改变。
4. 安有人工气道的患儿气管插管发生堵塞或脱开。
5. 神经系统疾病有急剧恶化时，如昏迷病人常无足够的呼吸驱动以保证正常的通气。

另外，临床的一些操作对于有高危因素的患儿能加重或触发心跳呼吸骤停，包括：①气道的吸引：能引起低氧、肺泡萎陷及反射性心动过缓；②不适当的胸部物理治疗（如拍背、翻身、吸痰等）可使更多的分泌物溢出，阻塞气道，也可使患儿产生疲劳；③任何形式呼吸支持（如人工呼吸机的应用）的撤离：使病人必须从以前的人工呼吸转变为自主呼吸做功，如降低吸入氧浓度、撤离CPAP或机械通气、拔除气管插管等；④镇静剂的应用：如麻醉剂、镇静药和止咳药的应用所致的呼吸抑制；⑤各种操作：如腰穿时使呼吸屏住，可出现心搏骤停；⑥迷走神经兴奋性增加：一些临床操作可引起迷走神经的兴奋性增加，如鼻胃管的放置、气管插管操作等。

此外，高危婴儿喂养时由于吞咽-呼吸的不协调也可引起心跳呼吸骤停。应特别注意循环的失代偿表现，包括外周循环不良、心动过缓、呼吸形式的改变或呼吸暂停、发绀、对刺激的反应性下降等。有上述表现时应尽可能停止相关的操作，并给以生命支持。

【诊断】 临床表现为突然昏迷，部分有一过性抽搐，呼吸停止，面色灰暗或发绀，瞳孔散大和对光反射消失。大动脉（颈、股动脉）搏动消失，听诊心音消失。如做心电图检查可见等电位线、心脏电机械分离或心室颤动等。

心跳呼吸骤停的诊断并不困难。一般在患儿突然昏迷及大血管搏动消失即可诊断，而不必反复触摸脉搏或听心音，以免延误抢救时机。

【治疗】 对于心跳呼吸骤停，现场抢救（first aid）十分必要，应争分夺秒地进行，以保持呼吸道通畅、建立呼吸及建立人工循环的顺序进行，以保证心、脑等重要脏器的血液灌流及氧供应。心肺复苏的程序常推荐用A-B-C-D-E方法，即：气道（airway，A），呼吸（breathing，B），循环（circulation，C），药物（drugs，D），电击除颤复律（electricity，E）。

（一）保持呼吸道通畅（airway，A） 小儿低氧血症和呼吸停止可引起或造成病情急剧恶化和心跳呼吸停止。因此建立和维持气道的开放和保持足够的通气是基础生命支持最重要的内容。首先应去除气道内的分泌物、异物或呕吐物，有条件时予以口、鼻等上气道吸引。异物吸入是儿童常见的气道阻塞原因，复苏时应予考虑，尽可能去除气道异物。将患儿头向后仰，抬高下颌（head tilt-chin lift），一只手置于患儿的前额，将头向背部倾斜并处于正中位，颈部稍微伸展，即嗅气位（sniffing position）。用另一只手的几个手指放在下颌骨的颏下，提起下颌骨向外上方，注意不要让嘴闭上或推颌下的软组织，以免阻塞气道。当颈椎损伤完全不能运动时，通过提下颌（jaw thrust）来开通气道（图18-1）。也可放置口咽导管，使口咽部处于开放状态。

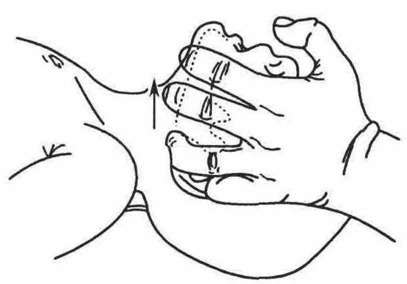


图18-1 通过提下颌来开通气道

（二）建立呼吸（breathing，B） 气道通畅后，患儿可能出现自主呼吸。如仍无自主呼吸时应采用人工辅助通气，以维持气体交换。对于新生儿，如无自主呼吸或为无效喘息、有自主呼吸但心率＜100次/分、在80%浓度的氧吸入后仍有中心性发绀时即可进行正压通气复苏。

常用的方法有：

1. 口对口人工呼吸 此法适合于现场急救。操作者先深吸一口气，如患者是1岁以下婴儿，将

嘴覆盖婴儿的鼻和嘴；如果是较大的婴儿或儿童，用口对口封住，拇指和食指紧捏住患儿的鼻子，保持其头后倾；将气吹入，同时可见患儿的胸廓抬起。停止吹气后，放开鼻孔，使患儿自然呼气，排出肺内气体。重复上述操作，儿童18～20次/分，婴儿可稍加快。口对口呼吸即使操作正确，吸入氧浓度也较低（<18%），操作时间过长，术者极易疲劳，也有感染疾病的潜在可能，故应尽快获取其他辅助呼吸的方法替代。

2.复苏囊的应用　在多数儿科急诊中，婴幼儿可用气囊面罩进行有效的通气。常用的气囊通气装置为自膨胀气囊，递送的氧浓度为30%～40%。气囊尾部可配贮氧装置，保证输送高浓度的氧气。带有贮氧装置的气囊可以提供60%～95%浓度氧气。气囊常配有压力限制活瓣装置，压力水平在35～40cmH_2O。将连接于复苏皮囊的面罩覆盖于患儿的口鼻。正确的面罩大小应该能保证将空气密闭在面部，从鼻梁到下颏间隙盖住口鼻，但露出眼睛。用一只手将面罩固定在口鼻并将头或下颌向上翘起。对婴幼儿，术者4、5指钩住下颌角向上抬，第3指根部抵住下颌，保证面罩与面部紧密接触。在面罩吸氧时，一定程度的头部伸展能保证气道通畅。婴儿和幼儿要最好保持在中间的吸气位置，而不要过度伸展头部，以免产生气道压迫梗阻。在上述操作时应观察患儿的胸廓起伏以了解辅助通气的效果；如无有效通气（表现为胸廓抬动不明显）应考虑是否仍存在气道梗阻，如气管异物仍未排出等。

对于新生儿复苏的用氧问题：一般采用100%氧进行复苏。近年来有临床或实验资料显示采用空气（21%氧浓度）复苏其结果与100%氧同样有效，甚至更为安全。采用空-氧混合器混合后的不同氧浓度或空气（21%氧浓度）可能是今后新生儿复苏的趋势。

3.气管内插管人工呼吸法　当需要持久通气时，或面罩吸氧不能提供足够通气时，就需要用气管内插管代替面罩吸氧。小于8岁的患儿用不带囊气管内插管，大于8岁的患儿用带囊插管。插管内径的大小可用公式进行估算：内径（mm）=（16+患儿年龄）/4。插管后可继续进行皮囊加压通气，或连接人工呼吸机进行机械通气。

（三）循环支持（circulation，C）　在气道通畅和建立了有效通气后应检查脉搏，如无脉搏，应给以胸外心脏按压。胸外心脏按压的指征是：新生儿心率<60次/分；婴儿或儿童心率<60次/分伴有灌注不良的体征。

胸外心脏按压方法：对新生儿或小婴儿按压时可用一手托住患儿背部，将另一手两手指置于乳头线下一指处进行按压（图 18-2），或两手掌及四手指托住两侧背部，双手大拇指按压（图 18-3）。对于1～8岁的儿童，可用一只手固定患儿头部，以便通气；另一手的手掌根部置于乳头连线中点胸骨上（避开剑突和肋骨），手掌根的长轴与胸骨的长轴一致（图 18-4）。对于年长儿（>8岁），胸部按压方法与成人相同，应将患儿置于硬板上，将一手掌根部交叉放在另一手背上，垂直按压胸骨下半部。每次按压与放松比例为1∶1，按压深度为胸部厚度的1/3～1/2，频率在婴儿和儿童为100次/分，胸外心脏按压频率与人工呼吸的配合为30∶2（一人施救）或15∶2（二人施救），每2分钟（约5个循环）后重新评估，判断有无改善，观察颈动脉（对于1～8岁儿童）、股动脉搏动，瞳孔大小及皮肤颜色等；在新生儿胸外心脏按压频率与人工呼吸的配合为3∶1，达到每分钟约120个动作，即90次/分按压和30次/分呼吸，每30秒重新评估。在临床上当触及大动脉搏动提示按压有效；如有经皮血氧饱和度监测，其值上升也提示有效。



图18-2　双指按压法（用于新生儿和小婴儿）

（四）进一步处理　大多数患儿，尤其是新生儿在呼吸道通畅，呼吸建立后心跳可恢复。如胸外心脏按压仍无效，可试用药物。在心跳骤停时，最好静脉内给药，但由于很难建立静脉通路，有些药物可在气管内给入，

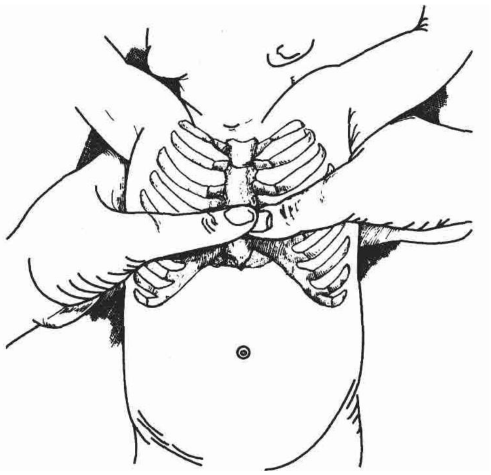


图 18-3 双手拇指按压法（用于新生儿和小婴儿）

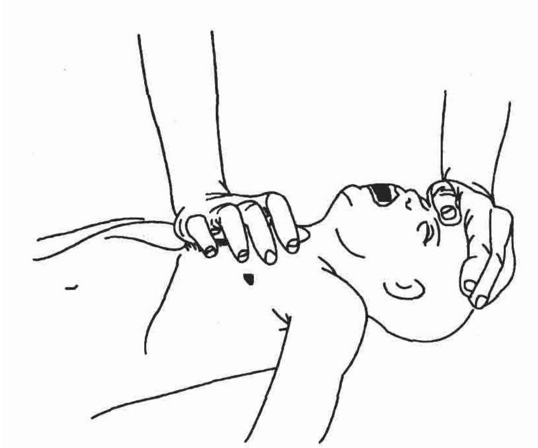


图18-4 对于1～8岁的儿童进行心脏按压

如阿托品、肾上腺素、利多卡因等，其中肾上腺素是最常用的药物。儿童气管内用药最佳剂量尚不肯定，气管内用药剂量应比静脉内用量大，才能达到同样的疗效。药物从骨髓腔注入能很好地被吸收，骨髓腔内注射与静脉内注射效果相同。常用药物有：

1. 肾上腺素 儿科病人最常见的心律失常是心跳停止和心动过缓，肾上腺素有正性肌力和正性频率作用。首次剂量：0.01mg/kg，（1：10000溶液0.1ml/kg），静脉或骨髓腔内给予；第二剂和以后的剂量可与首剂相同，也可用1：1000溶液、剂量为0.1～0.2mg/kg；气管内给药剂量为0.1mg/kg。上述给药可间隔3～5分钟重复1次。

2. 碳酸氢钠 儿科病人中，心脏骤停的主要病因是呼吸衰竭，快速有效的通气对于控制心跳呼吸骤停引起的酸中毒和低氧血症很有必要。在心脏骤停常规应用碳酸氢钠并不一定能改善预后。碳酸氢钠应用可促进CO_2生成，而CO_2比HCO_3^-更易通过细胞膜，可以引起短暂的细胞内酸中毒，从而导致心肌功能不全。鉴于这些潜在的不利因素，对于轻、中度酸中毒、特别是有通气不足存在时，不宜使用碳酸氢钠。而改善通气和扩容改善循环一般可以解决酸中毒问题。碳酸氢钠在较长时间的心脏骤停患儿可考虑使用，其剂量为1mEq/kg，可经静脉或骨髓腔给予。当自主循环建立及抗休克液体输入后，碳酸氢钠的用量可依血气分析的结果而定。

3. 阿托品 应用指征：低灌注和低血压性心动过缓、预防气管插管引起的迷走神经性心动过缓、房室传导阻滞所引起的少见的症状性心动过缓以及抗胆碱酯酶类药中毒等。剂量：0.01～0.02mg/kg，静脉、气管内或骨髓腔给药，间隔5分钟可重复使用。最大剂量儿童不能超过1mg，青少年不超过2mg。

4. 葡萄糖 在婴幼儿心脏复苏时，应快速进行床边的血糖检测，有低血糖时应立即给葡萄糖；当无血糖监测条件而患儿有低血糖症状或临床怀疑有低血糖时，也可给以葡萄糖。剂量：0.5～1.0g/kg，以25%葡萄糖液静脉注射。对于新生儿，可用10%葡萄糖液1ml/kg静脉注射。

5. 钙剂 仅在疑有低钙血症时才可给钙剂，在治疗高钾血症、高镁血症、钙通道阻滞剂过量时，也可考虑使用。对心跳已停搏者不适用。剂量：葡萄糖酸钙100～200mg/kg（10%葡萄糖酸钙1～2ml/kg）或氯化钙10～30mg/kg（10%氯化钙0.1～0.3ml/kg）。

6. 利多卡因 当存在室颤时可用利多卡因。剂量：负荷量为1mg/kg，负荷量给以后即给静脉维持，剂量为20～50μg/（kg·min）。

7. 纳络酮 用于阿片类药物过量。在新生儿，纳络酮仅用于在正压通气后心率和皮肤颜色正常而患儿仍有呼吸抑制，同时患儿母亲在分娩前4小时内有使用过阿片类药物者。常用剂量为0.1mg/kg，静脉或气管内应用，必要时可重复给药，最大剂量为2mg。

8. 胺碘酮　用于室上性心动过速、室性心动过速。室上性心动过速和有脉搏的室速时剂量为5mg/kg，20～60分钟输注（最大量300mg），无脉室速/室颤时剂量为5mg/kg推注（最大量300mg），可重复，日剂量最大15mg/kg（或2.2g）。

9. 硫酸镁　用于难治的哮喘持续状态、尖端扭转型室速、低镁血症。常用剂量为25～50mg/kg静脉、骨髓内推注（无脉的室速）或给药10～20分钟（有脉搏的室速）或给药15～30分钟（哮喘持续状态）（最大量2g）。

（五）电击除颤复律　尽管患儿可能无基础心脏疾病，在复苏过程中可出现心律失常。当出现心室颤动、室性心动过速和室上性心动过速时，可用电击除颤复律。室上性心动过速行同步电转复，剂量0.5～1J/kg，无效可增加至2J/kg重复；无脉室速/室颤时用2J/kg电除颤，无效增加至4J/kg重复。

（六）其他治疗　对复苏后患儿出现的低血压、心律失常、颅内高压等应分别给以预防及处理。

（杜立中）

第三节 休　　克

休克是由各种原因引起的循环灌流不良、不能满足重要生命器官代谢需要的急性综合征。由于不能为组织提供足够的氧以维持有氧代谢，细胞只能进行比较低效的无氧代谢，由此而产生的有机酸可导致代谢性酸中毒；如组织灌注继续不足，各种代谢性和全身性反应产物将导致机体生理功能的显著改变。由于休克常呈进行性发展，后期常造成多脏器损害，故应强调早期诊断及早治疗以降低患儿的死亡率。

【病因与分类】

（一）病因　临床上最常见的原因有低血容量性、心源性和血液分布异常性（distributive）休克，存在一定程度的重叠。低血容量性休克见于：①血管外液体的丢失，如呕吐、腹泻、尿崩症、过度出汗等；②血浆丢失，如烧伤、肾病综合征、腹膜炎、低蛋白血症等；③失血，如创伤出血、胃肠道、颅内出血等。血液分布异常性休克见于：①脓毒症所致的脓毒性休克（过去称为感染性休克 Septic Shock），常由G^-细菌引起；②神经源性的血管运动障碍、过敏、中毒等；③药物，如麻醉药、降压药、肌松剂过量等。心源性休克见于：心肌炎、心肌病、心律失常、先天性心脏病引起的心流出道或流入道梗阻、缺氧、酸中毒、药物中毒所致的心功能不全。此外，任何原因引起的休克晚期，常表现为心源性休克。

（二）分类

1. 根据病因分类

（1）低血容量性休克：它是儿童休克的首位原因，低血容量性休克表现为血管内容量不足，常由于脱水或出血所致，但此类休克也可因毛细血管的通透性增高、血容量由血管进入第三间隙所致。血管内容量向血管外转移可见于炎症状态，如烫伤或脓毒症，在脓毒症和过敏性状态下，可因血管扩张所致的相对性低血容量而发生休克。

（2）分布异常性休克：表现为血液分布异常。由于血管通透性增加，引起血管内容量减少，这种休克常由于脓毒症或过敏、神经源性所致。

（3）心源性休克：表现为心肌功能不全，典型的表现是血管内容量正常或增加，但由于心肌收缩力不足使每搏量及心输出量减少。当患儿因疾病摄入减少或呕吐时，心源性休克也可呈低血容量性休克。

（4）阻塞性休克（obstructive shock）：指心输出量由于物理因素阻塞进出心脏血流而降低，包括：心包填塞、张力性气胸、动脉导管依赖性先天性心脏病和广泛肺栓塞。

2. 根据对血压的影响进行分类

（1）代偿性休克：指血压收缩压在正常水平，伴有组织和器官灌注不良的症状与体征，如乳酸酸中毒，少尿，神志改变等。

（2）失代偿性（低血压性）休克：指有休克体征，同时存在体循环的低血压。低血压的标准见表（18-1）。

表18-1　低血压定义（收缩压和年龄）

年　龄	收缩压（mmHg）
足月新生儿（0～28天）	< 60
婴儿（1～12个月）	< 70
儿童（1～10岁）	< 70+年龄（岁）×2
> 10岁	< 90

（资料来源：American heart association. PALS Provider Manual, 2006. p17）

3. 休克的其他分类

（1）冷休克：指组织灌注降低，包括脑的反应性降低，毛细血管再充盈时间 > 2秒或外周脉搏减弱、皮肤花斑、尿量减少[< 1ml/（kg·h）]。

（2）暖休克：可见于脓毒性休克伴低外周血管阻力。患儿一开始表现为四肢温暖，脉压差增大和心率加快、气急，尿量正常，轻度代谢性酸中毒。毛细血管再充盈时间快，脉搏宏大。

（3）扩容难以纠正性/多巴胺抵抗休克（fluid refractory shock/ dopamine resistant shock）：指在开始治疗1小时内给予≥60ml液体扩容后、多巴胺用至10μg/（kg·min）时休克仍不能纠正。

（4）休克对儿茶酚胺抵抗（catecholamine-resistant shock）：指在应用了儿茶酚胺类药物，如肾上腺素、去甲肾上腺素后休克仍不能纠正。

（5）难治性休克（refractory shock）：指在按所需目标而进行的正性肌力药、血管收缩和舒张剂应用，同时保证代谢（糖、钙等）和激素（甲状腺素、皮质激素等）平衡的情况下休克仍不能纠正者。

【病理生理】　休克的发病机制复杂，它涉及神经、体液、内分泌、免疫和凝血等多个系统和多个致病网络的作用。脓毒性休克时机体经历了全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）、脓毒症、严重脓毒症和脓毒症性休克的发展过程。各型主要休克的病理生理变化如下。

1. 低血容量性休克　低血容量休克时心脏前负荷降低，导致每搏量和心输出量的降低。该型休克出现的代偿机制包括心率增加、心收缩力增加和体循环阻力的增加。

2. 血液分布异常性休克　患儿心输出量可以增加、正常或降低，但可出现多种紊乱，包括：体循环血管阻力降低、脉压差增加和早期出现低血压；外周组织血管床血流增加；炎性介质和血管活性物质释放、补体途径激活和微循环血栓形成；由于毛细血管渗漏引起血容量丢失；在灌注不良部位出现乳酸堆积。

3. 心源性休克　心源性休克时心输出量降低，明显的心动过速和体循环阻力增加；由于肺水肿而使呼吸做功增加；血管内容量常增加。为代偿心输出量降低，外周和内脏血流减少，以增加心、脑供血；由于心率和左心室后负荷增加，使左心室做功和氧耗量增加；随后负荷的增加，心每搏量降低；通过增加静脉张力，使中心静脉压和肺毛细血管压（左心房压）增加；进一步可引起肾液体滞留和肺水肿。

4. 阻塞性休克　心包填塞时升高的心包内压力、张力性气胸时升高的胸膜腔压力，造成对心脏和纵隔的压迫移位，影响体肺静脉回流、心脏充盈不足，心输出量下降。动脉导管依赖性肺循环先天性心脏病常表现发绀而非休克，动脉导管依赖性体循环先天性心脏病常在生后2周内随着动脉导管的关闭而引起左心室流出道梗阻而休克，此时维持动脉导管开放作为左侧血流通道对生存极为重要。广泛肺栓塞导致通气/血流比例失调、严重低氧血症、肺循环阻力增加致右心衰和心输出量下降、室间隔左移进一步降低左心充盈和心输出量降低。

休克时低血流灌注导致组织缺血、缺氧启动了损伤介质的产生或释放，而缺血部位血流灌注恢复阶段，由于缺血缺氧纠正，原先缺血组织可发生一系列再灌注损害。在休克早期，一系列代偿机制发生作用以保证血压和组织血液灌注，这些机制包括通过调节神经和内分泌受体、底物或介质，

增加心率、心搏量、改变血管平滑肌张力，以保证足够的血流供应脑、心、肾等重要生命器官。呼吸频率增快以代偿代谢性酸中毒；通过肾素-血管紧张素-心钠素轴、皮质激素、儿茶酚胺的合成和分泌以及抗利尿激素的分泌等以维持血容量。当代偿机制不能维持主要组织器官的血流灌注时，可出现细胞、组织损害，甚至病人死亡。

休克时往往是多种情况同时发生。异常血管舒张发生于脓毒性、神经源性和过敏性休克，患儿的低循环血管阻力常伴有心输出量增加及血流重新分布。心源性休克尽管在小儿少见，但常与心肌病、严重的先天性心脏病、严重心律失常或先心病手术等相关；而且脓毒症和SIRS能直接产生心肌抑制作用，因此脓毒性休克患儿最终常出现心源性休克。

【临床表现】

1. 一般表现　休克的临床表现部分依赖于其原发病，然而，不同病因引起的休克常有非常相似的临床特征和病理生理改变。早期患儿的一些非特异性症状及体征应引起临床医生的高度重视，包括不能解释的心动过速、突然烦躁或哭闹、表情紧张、呼吸加快、脏器低灌注等，而血压降低、心输出量减少往往是休克失代偿期或晚期的表现。

2. 各型休克的特点

（1）低血容量性休克：一开始可表现为正常或轻到中度的心率和血压改变及肢端稍凉。

（2）脓毒性休克：由于继发于低外周血管阻力，早期可表现为四肢温暖，脉压差变大和心率加快，呼吸加快，尿量正常，轻度代谢性酸中毒等，呈“暖休克”。脓毒症和脓毒性休克常是SIRS的发展结果，临床上以发热、心率加快、呼吸加速、低血压和低灌注导致的多器官损害为特征。

（3）心源性休克：常表现为肢端凉，毛细血管充盈时间延长（大于2秒），低血压，呼吸加速，反应低下，尿量减少。

在各型休克的晚期，将出现高血管阻力，低心输出量，少尿，呈“冷休克”。

3. 休克时脏器功能的改变

（1）心率：与成人及大儿童不同，小婴儿及新生儿的心输出量较依赖于心率，当心输出量降低时首先出现心率的增加，当心率增加不能维持血压和组织氧递送时，组织因低氧而出现高碳酸血症，酸中毒，而后者可致心肌收缩功能受损，如不经干预可进一步出现心动过缓甚至心搏骤停。

（2）血压：维持心输出量的代偿机制是增加心率和心肌收缩力，当这些机制衰竭时，即出现低血压和失代偿性休克。例如在失血性休克，开始血容量的丢失通过静脉系统血管的收缩及心率增加使每搏量增加，以维持心输出量；但最终由于血管内容量大量的丢失而心输出量下降。而平均动脉压在休克开始通过增加血管阻力而维持。低血压往往是后期、突然发生的心血管系统失代偿体征（如图18-5），这意味着休克失代偿和心搏骤停将要发生。因此，即使轻微的低血压也必须积极有效地治疗。

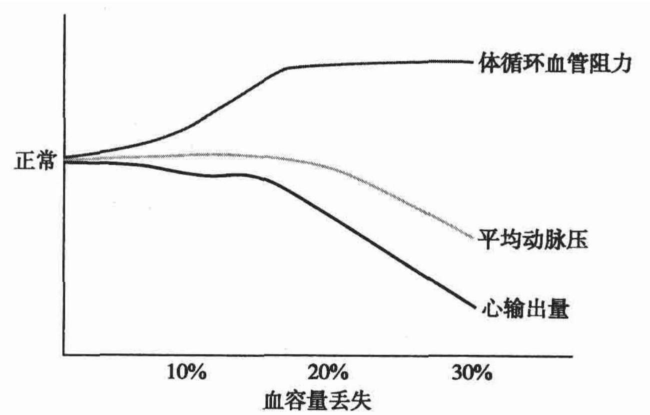


图18-5　小儿心输出量、平均动脉压和体循环阻力在不同程度低血容量性休克的变化

（3）脉搏：低血容量性休克出现脉搏细弱、脉压差减少，甚至不能触及脉搏。而早期脓毒性休克可出现脉压差增宽等。大血管脉搏消失是死前体征，应立即干预。

（4）组织灌注：心输出量降低时出现外周皮肤发凉，毛细血管再充盈时间延长（>2秒），皮肤花纹、苍白、外周组织发绀等均提示皮肤灌注不良。周围性发绀可见于正常新生儿，而皮肤发灰则是休克的体征。

（5）脑功能：其影响与脑灌注受损的时间与程度有关。当脑灌注受损突然发生时，在神志不清

出现前很少有体征出现。脑损伤时可出现肌张力降低、全身性抽搐和瞳孔扩大等。当低灌注是逐渐发生时，神经系统症状常隐匿发生，可出现神志改变、意识模糊、易激惹、少哭少动、激惹与抑制交替出现、对疼痛刺激的反应性降低。休克进一步发展可出现腱反射抑制，瞳孔缩小、呼吸节律改变。肌张力降低。随脑灌注的减少，出现肌张力降低和间歇性曲屈或伸展姿势。

（6）尿量：尿量是肾功能估计的良好指标。正常儿童尿量为1～2ml/（kg·h），尿量<1ml/（kg·h）提示肾灌注不良或低血容量。

【诊断】 对休克的先兆或早期表现，如有不能解释的心动过速、突然烦躁或哭闹、表情紧张、呼吸加快等应引起足够的重视，及时寻找原发病因。脏器的低灌注状态，包括尿量减少、肢体灌注不良，毛细血管充盈时间大于2秒、血压降低或脉压差缩小、血氧饱和度降低，或经皮血氧饱和度测定时因循环不良不易获得满意的测量结果均提示有休克可能。休克晚期常有多脏器受损的表现，可出现嗜睡、惊厥或昏迷、难以纠正的酸中毒、多脏器衰竭、DIC等表现等，此时的诊断并不困难。实验室检查常有代谢性酸中毒，低氧血症，晚期有DIC相关检查的阳性结果。

对于新生儿休克的特殊考虑：新生儿有呼吸窘迫、循环灌注不良，尤其是母亲有胎膜早破或羊膜炎等病史时，应考虑有休克可能；新生儿休克常伴有肺动脉压增高，由于持续肺动脉高压（PPHN）可导致右心功能衰竭。有脓毒性休克症状和体征时应与心源性休克鉴别，后者主要指动脉导管依赖性的复杂性先天性心脏畸形。当新生儿休克伴有肝脏肿大、发绀（或心脏杂音）或上下肢血压有差异时，应考虑有复杂性先天性心脏畸形可能，应开始应用前列腺素E_1（PGE_1），保持动脉导管持续开放，使动脉导管依赖性先天性心脏病人能暂时存活，并以心脏超声检查给予确诊。

【治疗】

1. 治疗原则　应根据休克的性质及程度进行临床治疗。小儿或新生儿休克的治疗与成人有较大不同。应及时给以容量复苏、纠正酸中毒、恢复内环境的稳定和对原发病的控制可使休克得到纠正。治疗开始应保持呼吸道通畅，评估呼吸状态，给以吸氧，持续监测心率、血压和血氧饱和度。对于心功能不全，血氧分压小于60～75mmHg者给以人工呼吸机辅助通气，以减少心脏做功。各种不同原因的休克在治疗上有所差异，治疗过程中应连续评估患儿，结合血压、无创性心功能检测，有条件可测定中心静脉压（常用上腔静脉，SVC）、混合静脉血氧饱和度、心指数（CI）等指导用药与补液（图18-6）。

2. 治疗目标　对于儿科病人，应使毛细血管再充盈时间<2秒，脉搏正常，无中心性与外周的脉搏差异，四肢温暖，尿量>1ml/（kg·h），神志正常，血压在相应年龄的正常范围。对于新生儿除上述目标外，应使动脉导管前后血氧饱和度差小于5%，动脉血氧饱和度>95%。

3. 主要方法

（1）容量复苏（volume resuscitation）：在休克早期，建立外周静脉或中心静脉补液通路，快速给予20ml/kg生理盐水或2∶1等张含钠液。快速补液后，对病人进行重新评估。小儿严重低血容量性休克可能要求并能耐受在1～2小时内补充60～80ml/kg液体，然而在补液过程中需要连续评估，以免补液过量。如低血容量是由于丢失大量血液或富含蛋白的体液，可用新鲜冰冻血浆、白蛋白、全血或红细胞（10ml/kg）。如为了升高血浆胶体渗透压而又不能使用血液成分时，可有限使用低分子右旋糖酐。容量复苏时应根据CVP、血气和血生化决定输液量及性质。经过适当的补液治疗患儿仍有灌注不足、休克表现，需要应用血管活性药物。

（2）血管活性药物应用：心源性、脓毒性（血流分布性）休克及部分低血容量性休克需辅助用药物刺激心率（chronotropic）和心肌收缩力（inotropic）。对于休克，特别是心源性休克，多巴胺是该类药物中应用最广的一种；肾上腺素有类似多巴胺特性，但是其对外周血管收缩功能和正性肌力作用更强；多巴酚丁胺在治疗心源性休克药物中比其他药物更能选择性降低心脏后负荷；异丙肾上腺素可降低冠状动脉灌注、导致心肌缺血；去甲肾上腺素和苯肾上腺素对低外周血管阻力有效。米力农（milrinone）为Ⅲ型磷酸二酯酶抑制剂，能增加心肌收缩力和降低后负荷，对心源性休克延

续治疗非常有效。常用血管活性药物的用法见表18-2。

（3）其他治疗：包括控制感染、纠正酸中毒、纠正低血糖和低血钙，给予机械通气等，对于有皮质激素或甲状腺素缺乏和对儿茶酚胺类药抵抗者，可使用肾上腺皮质激素和甲状腺素。对于难治性休克对任何药物均无效时，在国内外有开始使用体外膜氧合（ECMO）方法进行循环辅助等治疗。

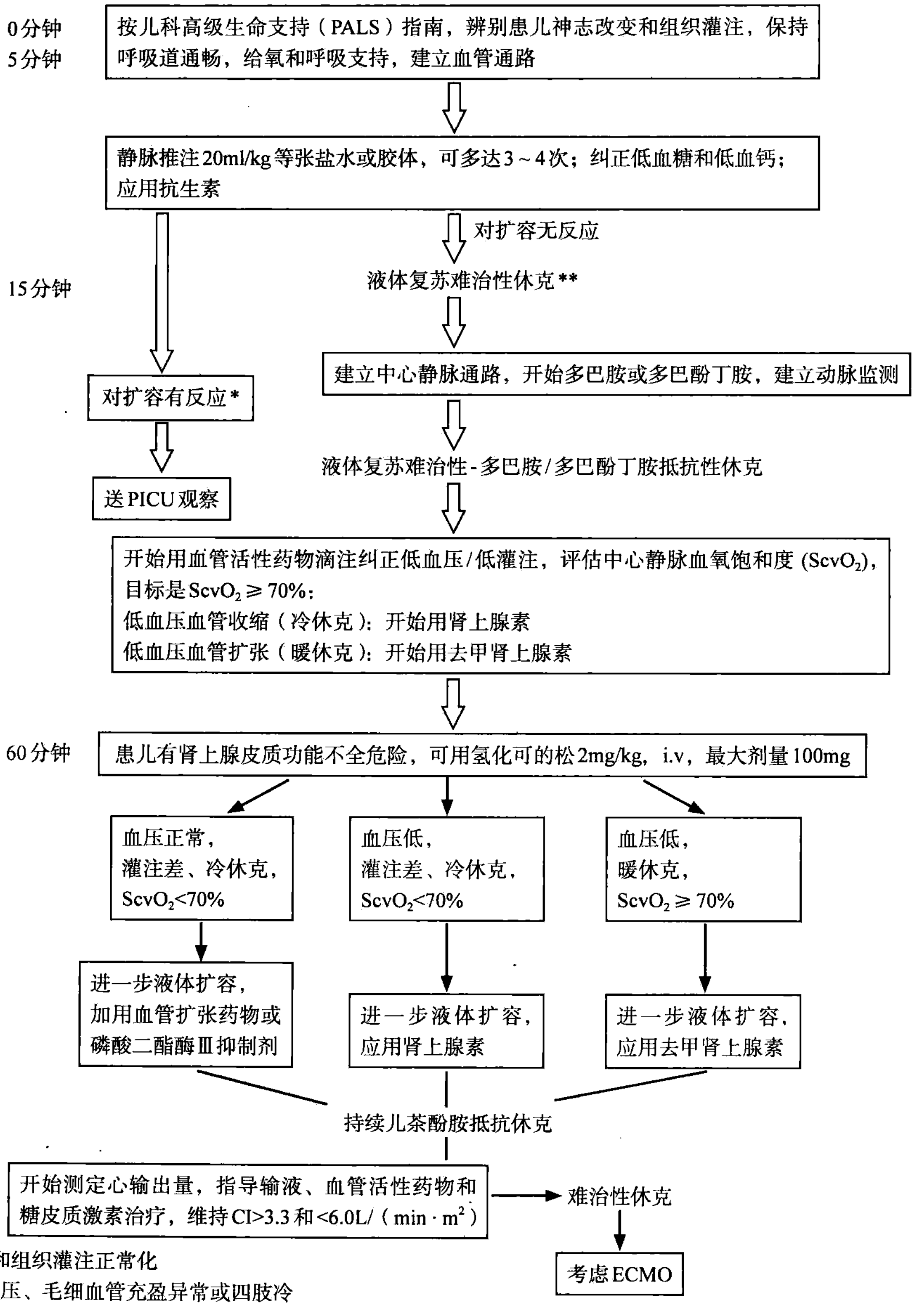


图 18-6　儿科休克的处理流程图

（主要资料来源：American heart association. PALS Provider Manual, 2006. p61-113和Intensive Care Med 2008;34:17-60）

表18-2　休克时常用血管活性药物的应用

药　名	作　用	剂　量	备　注
多巴胺	扩张肾血管（低剂量） 正性肌力、β受体作用 升压、α受体作用	低剂量：1～5μg/（kg·min） 中等剂量：5～15μg/（kg·min） 大剂量：15～20μg/（kg·min）	中心静脉给药，大剂量会增加心律失常的危险
肾上腺素	增加心率和心收缩力，是强力的血管收缩剂	0.05～1.0μg/（kg·min）	降低肾血流灌注，增加心氧耗，增加心律失常危险
多巴酚丁胺	增强心肌收缩力，对心率影响较弱，扩张外周（内脏）血管	1～20μg/（kg·min）	有轻微收缩血管作用（大剂量），对心源性很好：增加心收缩力、降低后负荷
异丙肾上腺素	对心率影响明显，有效的支气管扩张剂，对心肌收缩力无影响	0.05～2.0μg/（kg·min）	增加心脏氧耗，有潜在心律失常危险
去甲肾上腺素	强烈的血管收缩剂，对心肌收缩影响微弱	0.05～2μg/（kg·min）	导致短暂血压升高（高血管阻力）；增加心脏氧耗，有潜在心律失常危险
血管加压素	血管收缩剂	0.005～0.01U/（kg·h）	高血压等
苯肾上腺素	强烈的血管收缩剂，通过反射降低心率	0.5～2.0μg/（kg·min）	增加心脏氧耗，可导致突发高血压
氨力农	较强的心肌收缩作用，有效的心率增加，外周血管舒张	首剂（20min内）给予1.5～5mg/kg，续予5～10μg/（kg·min）维持	磷酸二酯酶抑制剂，减慢cAMP降解
米力农	Ⅲ型磷酸二酯酶抑制剂，能增加心肌收缩力和扩张体循环和肺循环血管	负荷量：50～75μg/kg， 维持量：0.5～0.75μg/（kg·min）	在使用负荷量时应监测血压，以免低血压发生；也可考虑直接用维持量
硝普钠	扩张血管（动脉为主）	0.5～8.0μg/（kg·min）	快速起效，延长使用（>48小时）有发生氰化物中毒可能
硝酸甘油	扩张血管（静脉为主）	1.0～10.0μg/（kg·min）	快速起效，有致颅内高压危险
前列腺素E_1	扩张血管（新生儿期使动脉导管保持开放）	0.05～0.1μg/（kg·min）	可致低血压，持续应用有引起呼吸暂停危险
氯化钙	降低毛细血管通透性，保持神经肌肉正常兴奋性	20mg/kg稀释后静脉慢推，必要时可重复	可致组织坏死、洋地黄中毒
肼苯达嗪	直接扩张动脉平滑肌	0.1～2.0mg/kg，可以从小剂量开始，反复加大剂量直至有效	可有低血压和反应性心动过速，长期使用可致狼疮样改变

（杜立中）

第四节　急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭（acute respiratory failure，ARF）是儿科危重症抢救的主要问题。有调查表明儿童急性呼吸衰竭病死率达40%～75%，并占住院儿童死亡的33%。由于直接或间接原因导致呼吸功能异常，使肺不能满足气体交换需要，引起动脉血氧下降和/或二氧化碳潴留称呼吸衰竭。其血气诊断标准为动脉血氧分压（PaO_2）小于6.5kPa（50mmHg），和/或动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）大于6.5kPa（50mmHg）。

【分型】　急性呼吸衰竭分类方法很多，常依据血气、原发病、呼吸功能作以下分类：

（一）血气分析

1. Ⅰ型呼吸衰竭　即低氧血症型呼吸衰竭。PaO_2 < 50mmHg，$PaCO_2$正常或降低，多因肺实质

病变引起，主要为换气功能不足。

2. Ⅱ型呼吸衰竭　即高碳酸低氧血症型呼吸衰竭。$PaCO_2 > 50mmHg$，同时有不同程度低氧血症。多因呼吸泵功能异常及气道梗阻所致，主要为肺泡通气功能不足。在小儿，许多急性呼吸衰竭常是两种类型混合存在。

（二）原发病

1. 中枢性呼吸衰竭　主要表现为限制性通气功能障碍。

2. 周围性呼吸衰竭　限制性通气障碍；阻塞性通气障碍；换气障碍均可导致。

（三）呼吸功能

1. 通气功能衰竭。

2. 换气功能衰竭。

【病因】　急性呼吸衰竭的病因主要为三大类：即呼吸道梗阻、肺实质病变及呼吸泵异常。

1. 造成呼吸道梗阻的原因，见第十二章第七节（引起喉鸣和喘鸣的非哮喘原因）。

2. 肺实质病变　①一般性肺实质疾患：包括各种肺部感染（肺炎、毛细支气管炎），间质性肺疾病，肺水肿；②新生儿呼吸窘迫综合征（RDS）：见于早产儿，由于肺表面活性物质缺乏，引起广泛肺不张；③成人型呼吸窘迫综合征（ARDS）：常在严重感染、外伤、大手术或其他严重疾病时出现，以严重肺损伤为特征。其病理特点为肺间质水肿、肺不张和肺微血管栓塞。

3. 呼吸泵异常　包括从呼吸中枢、脊髓到呼吸肌和胸廓各部位的病变，其共同特点为通气不足，常见原因表18-3。

表18-3　呼吸泵异常的原因

呼吸中枢	格林巴利综合征
药物（吗啡、巴比妥类、麻醉药）	神经肌肉接头
中枢性肺泡通气不良综合征	重症肌无力
上运动神经元	有机磷中毒
颈椎损伤	破伤风
脱髓鞘病变	胸壁及胸膜
肿瘤	漏斗胸、脊柱侧弯
前角细胞	重度肥胖
脊髓灰质炎	肌营养不良
下运动神经元	气胸
胸廓成型术后膈神经损伤	大量胸腔积液

【发病机制】　缺氧与二氧化碳潴留，是呼吸衰竭最基本的病理生理改变。

（一）通气功能障碍　即肺泡与外界新鲜空气气体交换有障碍。从呼吸中枢至呼吸效应器官的任何部位发生病变，均可通过以下机制造成缺氧及二氧化碳潴留。

1. 呼吸动力减弱　药物、脑炎和脑水肿等使呼吸中枢受抑制。呼吸中枢包括随意呼吸动作的大脑皮层、脑干（间脑、脑桥、延髓）和脊髓。呼吸节律起源于延髓（吸气和呼气中枢）；脑桥（上部调整中枢及下部长吸中枢）使呼吸节律更完善；脊髓是脑和呼吸肌间联络的通路。上述任一部位病变都可减弱呼吸动力，发生通气功能障碍。

2. 生理死腔气量增加　肺泡通气量（V_A）=潮气量（V_T）－生理死腔气量（V_D）。在潮气量不变的情况下，生理死腔气量增加，必然引起肺泡通气量下降。生理死腔（包括解剖死腔和肺泡死腔）与潮气量的比值（V_D/V_T）十分重要，成人约0.3，新生儿尤早产儿近0.4～0.5。因此，后者容易发生急性呼吸衰竭。此外，在肺炎及肺水肿时呼吸浅快，可使生理死腔加大，肺泡通气量减小，呼吸效率降低。

3. 胸廓和肺扩张受限 见于呼吸肌麻痹（感染性多发性神经根炎最常见）、肺炎、胸腔积液、肥胖、硬肿症时，广义地说这也属于呼吸动力问题，由于肺泡不能正常膨胀，潮气量下降致使通气量降低。

4. 气道阻力增加 肺炎、毛细支气管炎、哮喘时，气道痉挛、狭窄或阻塞，通气量减少。

肺泡通气不足导致的后果有以下三个特点：$PaCO_2$升高；PaO_2下降，但不会太低，此种低氧血症容易被吸氧纠正。

（二）换气功能障碍 指肺泡内气体与流经肺泡血液内气体的交换发生障碍，此时主要导致PaO_2降低。

1. 通气/血流比率（V/Q）失衡 这是低氧血症最常见的原因。正常V/Q平均为0.8，V/Q比增加呈死腔样通气，即肺泡有通气但血流不足，见于局部血流灌注减少时。可用死腔量（VD）与潮气量（VT）比值（VD/ VT）表示，正常为0.3。肺栓塞、急性肺损伤、ARDS时，VD/ VT明显增加。ARDS可增至0.75。V/Q下降即病理性肺内动静脉分流，指血流经过无通气或通气不良的肺泡，为严重低氧血症的原因，主要表现为PaO_2显著降低，增加吸氧浓度不能提高动脉血氧分压。多见于局部通气异常，如肺炎、肺不张、肺水肿等。用分流分数来表示，正常仅5%，大于15%将会严重影响氧合作用。

2. 弥散障碍 指氧通过肺泡毛细血管膜进行弥散时存在异常。凡弥散面积减少（如肺炎、肺不张）或弥散膜增厚（如肺水肿、肺纤维化）均导致弥散障碍。由于二氧化碳的弥散能力比氧约大20倍，因此弥散障碍主要指氧而言，其特点是导致PaO_2下降，但无二氧化碳潴留。

通常，换气障碍用肺泡动静脉氧分压差来判断，较PaO_2更敏感，它能较早反映摄取氧的情况。肺泡动脉氧分压差[（A-a）DO_2]正常值为0.67～2.0kPa（5～15mmHg），此差值主要因正常解剖中存在一些短路及肺内各部位V/Q值不一致所致。（A-a）DO_2升高提示换气障碍，有人提出> 6.7kPa（50mmHg）为急性呼吸衰竭的诊断标准之一。但须注意心输出量减少及吸氧时此值也可增大。

换气功能不足导致的后果有以下三个特点：PaO_2必然下降；$PaCO_2$一般不增高；增加吸氧不能提高PaO_2。

总之，急性呼吸衰竭使PaO_2下降最常见的原因是V/Q失衡，最严重的原因为肺内动静脉分流增加。而引起$PaCO_2$增高最根本的原因为肺泡通气不足。小儿患呼吸系统疾患时，可有不同原因所致的换气障碍。ARDS以肺内分流增加较著；V/Q失调，则是一般肺病变时较普遍存在的情况。几种低氧血症的鉴别，见表18-4。

表18-4 ARF时低氧血症不同机制的鉴别

机 制	PaO_2	$PaCO_2$	（A-a）DO_2	吸高浓度氧
通气不足	↓	↑	不变	PaO_2改善，$PaCO_2$仍↑
V/Q比值失调	↓↓	不变或稍高	↑↑	PaO_2及（A-a）DO_2改善
弥散障碍	↓↓	不变	↑	PaO_2及（A-a）DO_2改善
肺内动静脉分流	↓↓↓	正常或稍↓	↑↑↑	PaO_2及（A-a）DO_2无改善

【临床表现】 除原发病临床表现症状外，主要是缺氧和二氧化碳潴留引起的多脏器功能紊乱。

1. 原发病的临床表现 吸气性喉鸣为上气道梗阻的征象，常见于喉气管支气管炎、喉软化、会厌炎、异物吸入及先天气道异常。呼气延长伴喘鸣是下气道梗阻的征象，最常见于病毒性毛细支气管炎及支气管哮喘。

2. 呼吸系统的临床表现

（1）周围性急性呼吸衰竭：主要表现呼吸困难。呼吸增快是婴儿呼吸衰竭最早的表现。用力呼吸的征象是胸壁凹陷及鼻翼扇动。早期呼吸多浅速，但节律齐，之后出现呼吸无力及缓慢。凡呼吸

减至8～10次/分提示病情极其严重。一旦减至5～6次/分，则数分钟内呼吸即可停止。呼气性呻吟是婴儿及儿童呼吸衰竭的另一临床征象。其机制是在呼气初会厌过早关闭，伴呼吸肌的积极收缩以增加气道压从而维持或增加功能残气量。周围性呼吸衰竭严重时往往伴有中枢性呼吸衰竭。

（2）中枢性急性呼吸衰竭：主要表现为呼吸节律不齐。早期多为潮式呼吸，晚期出现抽吸样呼吸、叹息、呼吸暂停及下颌运动等。

3. 低氧血症的临床表现

（1）发绀：一般血氧饱和度＜80%出现发绀。需要指出的是发绀相对出现较晚，且是否出现与血中非饱和血红蛋白百分比有关。严重贫血虽缺氧严重，但发绀可不明显。休克时由于末梢循环不良，氧饱和度即使高于80%也可有发绀。

（2）神经系统：烦躁、意识模糊，甚至昏迷、惊厥。

（3）循环系统：心率增快，后可减慢，心音低钝，轻度低氧血症、心输出量增加，严重时减少，血压先增高后降低，严重缺氧可致心律失常。

（4）消化系统：可有消化道出血、肝功能受损。

（5）肾：尿少或无尿，尿中出现蛋白、白细胞及管型，因严重缺氧引起肾小管坏死，可出现肾功能衰竭。

4. 高碳酸血症的临床表现

（1）早期可有头痛、烦躁、摇头、多汗、肌震颤。

（2）神经精神异常：淡漠、嗜睡、谵语，严重者可有昏迷、抽搐，视乳头水肿乃至脑疝。

（3）循环系统表现：心率快，心输出量增加，血压上升。严重时心率减慢，血压下降，心律不齐。

（4）毛细血管扩张症状：四肢湿，皮肤潮红，唇红，眼结膜充血及水肿。

5. 水与电解质紊乱　血钾多偏高，因缺氧影响泵功能，钾离子向细胞外转移。高碳酸血症使细胞内外离子交换增多也可致高血钾。但饥饿、入量少、使用脱水剂与利尿剂，又常引起低血钾、低血钠。酸中毒时肾排酸增多；同时二氧化碳潴留时，碳酸氢根离子代偿保留，因而血氯相应减少。

【诊断】　熟悉小儿急性呼吸衰竭常见病因，掌握临床表现，熟悉血气变化的意义，不难对急性呼吸衰竭作出诊断，并明确其类型和严重程度。一般呼吸功能障碍在临床可分为三个阶段：

（1）潜在性呼吸功能不全：安静状态下无呼吸困难，血气大致正常，仅在负荷增加时出现异常，若进行通气功能检查，已有减损。

（2）呼吸功能不全：PaO_2＜10.6kPa（80mmHg）为轻度低氧血症。初始为代偿缺氧而过度通气，$PaCO_2$可偏低。病情进展时，代偿能力逐渐减弱，通气量由增高变为减低，低氧血症加重，二氧化碳潴留加重，为呼吸衰竭的开始。

（3）呼吸衰竭：须注意急性呼吸衰竭常可致各种酸碱失衡，见表18-5应予鉴别以利治疗。

【并发症】　包括呼吸衰竭时对机体各系统正常功能的影响以及各种治疗措施（主要是呼吸机治疗）带来的危害。

表18-5　急性呼吸衰竭时可见各种酸碱平衡紊乱

	pH	PCO_2	HCO_3^-	BE	举　例
急性呼吸性酸中毒	↓	↑	稍↑	←→	小儿重症肺炎，窒息
慢性呼吸性酸中毒	←→	↑	↑	↑	哮喘、慢性肺心病
急性呼吸性碱中毒	↑	↓	稍↓	←→	通气过度，心衰早期
慢性呼吸性碱中毒	←→	↓	↓	↓	慢性气管炎
呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒	↓↓	↑	↓	±－↓	重症肺炎，ARF加腹泻或肾衰
呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒	←→	↑	↑↑	↑	慢性肺疾病和长期应用利尿剂

注：↑升高　↓下降　→增大　←减少　＋正值　－负值

1. 感染　肺部感染或全身的败血症为急性呼吸衰竭最常见的并发症，原因为继发性免疫功能低下、肺清除功能受损、导管的放置（气管插管，导尿管，静脉管，四腔气囊导管等）、呼吸治疗（如雾化吸入，气管插管）及其他器械污染等。病原菌以革兰氏阴性杆菌为主，绿脓杆菌与大肠杆菌最常见。预防措施主要为加强消毒隔离及严格执行无菌操作。

2. 循环系统　心律失常：常见，应注意预防，如纠正低氧血症，低钾及预防pH值大度波动。心力衰竭：急性呼吸衰竭合并心衰虽以右心衰竭为常见，但也应注意左心衰竭（有时可为主要表现）。

3. 胃肠道出血　见于并发胃炎或溃疡时，原因为应激反应，胃扩张、胃酸度过高及应用激素。应密切注意红细胞压积，血红蛋白变化及有无大便潜血出现，可用抗酸剂及甲腈咪呱（cimetidine）预防。

4. 肾功能衰竭和酸碱平衡紊乱。

5. 弥漫性血管内凝血　特别是成人型呼吸窘迫综合征及重症腺病毒肺炎小儿容易发生，应密切注意大便潜血，红细胞形态，血小板计数，并适时测定纤维蛋白元，凝血酶原时间极其他凝血参数。

6. 深层静脉血栓形成及肺栓塞：可因长期卧床及脱水诱发，有主张用小剂量肝素预防者，但需注意有增加胃肠出血的危险。

7. 气管插管及机械通气的并发症　气管插管及切开的常见合并症有痰块堵塞，气管插管脱落。气管插管拔除后的最常见并发症是喉水肿，个别可造成永久性的喉损伤。长期气管切开可造成局部溃疡、坏死，严重者引起气管狭窄。机械通气的合并症主要为压力损伤：呼吸衰竭患儿应用呼吸机时由于肺部病变因素，或压力过高，气量过大，可造成不同程度的压力损伤，如间质性肺气肿、张力性气胸、纵隔气肿、心包积气、动脉或静脉空气栓塞。除空气栓塞外，以张力性气胸最为严重。压力损伤以新生儿和小婴儿。

【治疗】　治疗的关键在于呼吸支持，以改善呼吸功能，维持血气接近正常，争取时间度过危机以利治疗原发病。

其基本原则是改善氧气摄取及促进二氧化碳排出。早期及轻症用一般内科疗法即可，晚期或危重病例，则需气管插管或气管切开，进行机械通气。

（一）一般内科治疗　为便于记忆，可用英文名词简写A、B、C、D、E、F表示处理要点。

1. A（airway）　气道管理和通畅气道。①湿化、雾化及排痰：插管者用蒸馏水或生理盐水3～5ml滴入气管或用20ml雾化。必须强调用温湿化和温雾化；② 解除支气管痉挛和水肿：在雾化液中加入庆大霉素、异丙基肾上腺素、地塞米松等雾化吸入，每日3次，每次15分钟。必要时使用支气管扩张剂。

2. B（breathing，brain）　保障呼吸和大脑功能。①给氧：以温湿化给氧为宜，主张低流量持续给氧。急性缺氧吸氧浓度40%～50%；慢性缺氧用30%～40%，吸纯氧不超过6小时，以防氧中毒；②改善通气：通畅气道，必要时机械通气。一般Ⅰ型急性呼吸衰竭（如RDS）以有效氧疗（如用CPAP）为主；通气功能障碍而肺基本正常（如神经根炎）用呼吸机改善通气；通气功能障碍伴肺广泛病变（如肺炎、哮喘），则改善通气与给氧并重，必要时机械通气；③呼吸兴奋剂：必须慎用，神经肌肉病所致的急性呼吸衰竭无效，仅用呼吸兴奋剂而不改善气道阻塞，将增加呼吸肌无效功，使之疲劳反而加重急性呼吸衰竭；④降颅压、控制脑水肿阻断恶性循环。使用渗透性利尿剂的原则为“既脱又补”、“边脱边补”。常用药为可拉明、山梗菜碱、戊四氮、回苏灵等。

3. C（cardiac和circulation）　维持心血管功能。①强心剂：多用快速制剂，如西地兰；②利尿剂：对右心衰竭及肺水肿有帮助；③血管活性药。

4. D（drug）　其他药物治疗。针对病因对症用药。急性呼吸衰竭所致酸中毒积极改善通气可纠正，pH值小于7.25的代谢性酸中毒或混合性酸中毒加用碱性药物。

5. E（etiology）　病因治疗。选用适当抗生素、广谱抗病毒药。

6. F（fluid）液体治疗。液量一般60～80ml/（kg·d），脑水肿时30～60ml/（kg·d）。

（二）气管插管及切开指征 难以解除的上气道梗阻；需清除大量下呼吸道分泌物；吞咽麻痹、呼吸肌麻痹或昏迷；开放气道机械通气。

（三）机械通气 利用呼吸机产生间歇正压，将气体送入肺内再借胸廓和肺的自然回缩完成呼气。呼吸机的作用是改善通气功能和换气功能，减少呼吸肌做功，也有利于保持呼吸道通畅。

1. 机械通气的相对禁忌证 为张力性气胸、肺大泡。

2. 常规呼吸机的通气方式有 ①控制通气：完全由呼吸机控制患儿呼吸，呼吸频率、潮气量、吸/呼气时间等均事先调定；②辅助通气：指由病人吸气引发启动的机械呼吸；③间歇正压通气（intermittent positive pressure ventilation，IPPV）指用呼吸机进行间歇强制通气；④呼气末正压（positive end-expiratory pressure， PEEP）在呼气未保持呼吸道正压，以增加功能残气量，避免肺泡早期闭合，并使部分因渗出及痰堵等萎陷的肺泡扩张，减少肺内分流，改善氧的交换。对改善缺氧极为有利，PEEP 常用3～8cmH_2O；⑤间歇指令通气（intermittent mandatory ventilation，IMV）指用呼吸机进行间歇强制通气。呼吸机按指令通气，频产＜20次/分，由于呼吸机有持续气流供气，两次指令通气间患者可自主呼吸；⑥同步间歇指令通气（simutanouse intermittent mandatory ventilation，SIMV）指每次强制通气由自主呼吸启动同步进行；⑦ 压力支持通气（pressure support ventilation，PSV）， 为辅助通气方式，病人吸气引发送气，并预设压力支持水平帮助病人吸气，吸气时间及呼吸频率均可由病人控制，比较符合生理需要，且有利于发挥病人自身的呼吸能力。

3. 非常规呼吸机的通气方式有 ①高频通气（high-frequency ventilation）；②体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO），又称膜肺，液体通气（liquid ventilation）。

4. 非常规呼吸支持

（1）表面活性物质：内源性表面活性物质由肺Ⅱ型细胞产生，主要功能是降低肺泡表面张力防止肺不张。表面活性物质缺乏或功能异常的结果是V/Q失衡、肺内分流增加、低氧血症、肺顺应性减低及呼吸功增加。导致或加重呼吸衰竭，外源性表面活性物质治疗早产儿肺透明膜病的疗效是公认的，可将病死率降低40%。体内及体外试验均证明急性肺损伤（acute lung injury，ALI）及ARDS及胎粪吸入肺炎也在试用。

（2）一氧化氮：一氧化氮（nitric oxide，NO）是一种不稳定、气体状的、亲脂性自由基，是许多生理过程的主要内源性介质，参与肺、体循环血管张力的调节。1991年首次报道吸入NO能缓解急性肺动脉高压，且证明NO是选择性肺循环血管扩张剂。已在临床用于肺动脉高压及严重低氧血症，以降低肺内分流。

（申昆玲）

第五节　充血性心力衰竭

【概述】 充血性心力衰竭（congestive heart failure，CHF）是指心脏工作能力（心肌收缩或舒张功能）下降，即心排血量绝对或相对不足，不能满足全身组织代谢的需要的病理状态。心力衰竭是儿童时期危重症之一。

【病因】 小儿时期心衰以1岁以内发病率最高，其中尤以先天性心脏病引起者最多见。先天性心脏病中，流出道狭窄即可导致后负荷（afterload）（压力负荷）增加，某些流入道狭窄引起相同作用。而左向右分流和瓣膜反流则导致前负荷（preload）（容量负荷）的增加。心力衰竭也可继发于缺血性心脏病或原发性心肌病变所引起的心肌收缩障碍，常见有：病毒性或中毒性心肌炎、川畸病、心肌病、心内膜弹力纤维增生症等。儿童时期以风湿性心脏病和急性肾炎所致的心衰最为多见。另外，贫血、营养不良、电解质紊乱、严重感染、心律失常和心脏负荷过重等都是儿童心衰发生的诱因。

【病理生理】 心脏功能从正常发展到心力衰竭，要经过一段称为代偿（compensation）的过程，

这一过程中，心脏的主要改变是心肌肥厚，心脏扩大和心率增快。心肌纤维伸长和增厚使收缩力增强，心腔扩大在一定限度内使心室容量增多；排血量增多。如基本病因持续存在，或有所发展，则代偿性改变相应发展，出现心肌能量消耗增多，冠状动脉血供相对不足，心肌收缩速度减慢和收缩力减弱。心率增快超过一定限度时，舒张期缩短，心排血量反而减少。心排血量通过代偿不能满足身体代谢需要时，即出现心力衰竭。

心力衰竭时，心排血量较代偿期低，一般均减少到低于正常休息时的心排血量，故称为低输血量心力衰竭。由甲状腺功能亢进，组织缺氧，严重贫血，动静脉瘘等引发的心力衰竭，在发展过程中由于体循环量增多，静脉回流量和心排血量高于正常；心力衰竭发生后，心排血量虽然较代偿期为低，但仍可超过正常休息时的心排血量，故称为高输出血量心力衰竭。心力衰竭时由于心室收缩期排血量减少，心室内残余血量增多。舒张期充盈压力增高，可同时出现组织缺氧以及心房和静脉淤血。组织缺氧通过交感神经活性增加，引起皮肤内脏血管收缩，血液重新分布，以保证重要器官的血供。肾血管收缩后肾血流量减少，肾小球滤过率降低，肾素分泌增加，继而醛固酮分泌增多，使近端和远端肾曲小管对纳的再吸收增多，体内水钠潴留，引起血容量增多，组织间隙等处体液淤滞。近年来对神经内分泌在心衰发生发展中的调节作用有了新的认识。心衰时心排出量减少，可通过交感神经激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，从而引起β受体-腺苷酸环化酶系统调节紊乱。使外周血管收缩，水钠潴留。以致加剧心室重塑，促进心衰恶化。

心室负荷过重可分为容量负荷过重和压力负荷过重。前者在轻度或中度时心肌代偿能力较后者好些，例如房间隔缺损虽然有时分流量很大，但属舒张期负荷过重，在儿童期很少发生心力衰竭；肺动脉瓣狭窄属收缩期负荷过重，心衰出现更早些。主动脉缩窄伴动脉导管未闭则兼有收缩和舒张期负荷过重，故在新生儿时期可发生死亡。

【临床表现】 年长儿心衰的症状与成人相似，主要表现为乏力、劳累后气急、食欲减低、腹痛和咳嗽。安静时心率增快，呼吸浅表、增速，颈静脉怒张，肝增大、有压痛，肝颈反流试验阳性。病情较重者尚有端坐呼吸、肺底部可听到湿啰音，并出现水肿，尿量明显减少。心脏听诊除原有疾病产生的心脏杂音和异常心音外，常可听到心尖区第一音减低和奔马律。

婴幼儿心衰的临床表现有一定特点。常见症状为呼吸快速、表浅、频率可达50～100次/分，喂养困难，体重增长缓慢，烦躁多汗，哭声低弱，肺部可闻及干啰音或哮鸣音，肝脏呈进行性增大。水肿首先见于颜面、眼睑等部位，严重时鼻唇三角区呈现青紫。

【诊断】

1. 临床诊断依据　①安静时心率增快，婴儿＞180次/分，幼儿＞160次/分，不能用发热或缺氧解释者；②呼吸困难，青紫突然加重，安静时呼吸达60次/分以上；③肝大达肋下3cm以上，或在密切观察下短时间内较前增大，而不能以横膈下移等原因解释者；④心音明显低钝，或出现奔马律；⑤突然烦躁不安，面色苍白或发灰，而不能用原有疾病解释；⑥尿少、下肢水肿，以除外营养不良，肾炎、维生素B_1缺乏等原因所造成者。

2. 其他检查　上述前四项为临床诊断的主要依据。尚可结合其他几项以及下列1～2项检查进行综合分析。

（1）胸部X线检查：心影多呈普遍性扩大，搏动减弱，肺纹理增多，肺门或肺门附近阴影增加，肺部淤血。

（2）心电图检查：不能表明有无心衰，但有助于病因诊断及指导洋地黄的应用。

（3）超声心动图检查：可见心室和心房腔扩大，M型超声心动图显示心室收缩时间间期（systolic time interval）延长，射血分数（ejection fraction）降低。心脏舒张功能不全时，二维超声心动图对诊断和引起心衰的病因判断有帮助。

【治疗】 应重视病因治疗。如为先天性心脏病所致，则内科治疗往往是术前的准备，而且手术后亦需继续治疗一个时期；心肌病病人，内科治疗可使病人症状获得暂时的缓解；如心衰由甲

状腺功能亢进、重度贫血或维生素B_1缺乏、病毒性或中毒性心肌炎等引起者需及时治疗原发疾病。心力衰竭的内科治疗有下列几方面：

1. 一般治疗　心衰时，充分地休息和睡眠可减轻心脏负担，可以平卧或取半卧位，应尽力避免患儿烦躁、哭闹，必要时可适当应用苯巴比妥等镇静剂，吗啡（0.05mg/kg）皮下或肌肉注射常能取得满意效果，但需警惕抑制呼吸。即使病孩无发绀，供氧往往是需要的。心力衰竭时，病人易发生酸中毒，低血糖和低血钙，新生儿时期更是如此。因此一旦发生以上情况，应予及时纠正。

需给予水、盐控制，开始时可按每日65ml/kg计算，随病情好转，逐渐加量。一般饮食中钠盐应减少，很少需要严格的极度低钠饮食。应给予容易消化及富有营养的食品。

2. 洋地黄类药物　迄今为止以洋地黄为代表的强心甙，仍是儿科临床上广泛使用的强心药物之一。洋地黄作用于心肌细胞上的Na-K ATP酶，抑制其活性，使细胞内Na浓度升高，通过Na-Ca交换使细胞内Ca升高，从而加强心肌收缩力，使心室排空完全，心室舒张终末期压力明显下降，从而静脉淤血症状减轻。以往多强调洋地黄对心肌的正性肌力作用，近年，更认识到它对神经内分泌和压力感受器的影响。洋地黄能直接抑制过度的神经内分泌活性（主要抑制交感神经活性作用）。除正性肌力作用外，洋地黄还具有负性传导，负性心率等作用。洋地黄对左心瓣膜反流、心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病和某些先心病等所致的充血性心力衰竭均有效。尤其是合并心率增快、房扑、房颤者更有效。而对贫血、心肌炎引起者疗效较差。小儿时期常用的洋地黄制剂为地高辛（digoxin），它既可口服，又能静脉注射，作用时间较快，排泄亦较迅速，因此剂量容易调节，药物中毒时处理也比较容易。地高辛酏剂口服吸收率更高。早产儿对洋地黄比足月儿敏感，后者又比婴儿敏感。婴儿的有效浓度为2～4ng/ml，大年龄儿童为1～2ng/ml。由于洋地黄的剂量和疗效的关系受到多种因素的影响，所以洋地黄的剂量要个体化，小儿常用剂量和用法见表18-6。

表18-6　洋地黄类药物的临床应用

洋地黄制剂	给药法	洋地黄化总量（mg/kg）	每日平均维持量	效力开始时间	效力最大时间	中毒作用消失时间	效力完全消失时间
地高辛	口服	<2岁0.04～0.05 >2岁0.03～0.04 （总量不超过1.5mg）	1/5洋地黄化量，分2次	2小时	4～8小时	1～2天	4～7天
	静脉	口服量的3/4～4/5		10分钟	1～2小时		

（1）洋地黄化法：如病情较重或不能口服者，可选用毛花甙丙或地高辛静注，首次给洋地黄化总量的1/2，余量分两次，每隔4～6小时给予，多数患儿可于8～12小时内达到洋地黄化；能口服的患者开始给予口服地高辛，首次给洋地黄化总量的1/3或1/2，余量分两次，每隔6～8小时给予。

（2）维持量：洋地黄化后12小时可开始给予维持量。维持量的疗程视病情而定：急性肾炎合并心衰者往往不需用维持量或仅需短期应用；短期难以去除病因者如心内膜弹力纤维增生症或风湿性心瓣膜病等，则应注意随患儿体重增长及时调整剂量，以维持小儿血清地高辛的有效浓度。

（3）使用洋地黄注意事项：用药前应了解患儿在2～3周内的洋地黄使用情况，以防药物过量引起中毒。各种病因引起的心肌炎患儿对洋地黄耐受性差，一般按常规剂量减去1/3，且饱和时间不宜过快。未成熟儿和<2周的新生儿因肝肾功能尚不完善，易引起中毒，洋地黄化剂量应偏小，可按婴儿剂量减少1/2～1/3。钙剂对洋地黄有协同作用，故用洋地黄类药物时应避免用钙剂。此外，低血钾可促使洋地黄中毒，应予注意。

（4）洋地黄毒性反应：心力衰竭愈重、心功能愈差者，其治疗量和中毒量愈接近，故易发生中毒。肝肾功能障碍、电解质紊乱、低钾、高钙、心肌炎和大剂量利尿之后的患儿均易发生洋

地黄中毒。小儿洋地黄中毒最常见的表现为心律失常，如房室传导阻滞、室性早搏和阵发性心动过速等；其次为恶心、呕吐等胃肠道症状；神经系统症状，如嗜睡、头昏、色视等较少见。

洋地黄中毒时应立即停用洋地黄和利尿剂，同时补充钾盐。小剂量钾盐能控制洋地黄引起的室性早搏和阵发性心动过速。轻者每日用氯化钾0.075～0.1g/kg，分次口服；严重者每小时0.03～0.04g/kg静脉滴注，总量不超过0.15g/kg，滴注时用10%葡萄糖稀释成0.3%浓度。肾功能不全和合并房室传导阻滞时忌用静脉给钾。钾盐治疗无效或并发其他心律失常时的治疗参见心律失常节。

3. 利尿剂　钠、水潴留为心力衰竭的一个重要病理生理改变，故合理应用利尿剂为治疗心力衰竭的一项重要措施。当使用洋地黄类药物而心衰仍未完全控制，或伴有显著水肿者，宜加用利尿剂（表18-7）。对急性心衰或肺水肿者可选用快速强效利尿剂如呋塞米或利尿酸，其作用快而强，可排除较多的Na^+，而K^+的损失相对较少。慢性心衰一般联合使用噻嗪类与保钾利尿剂，并采用间歇疗法维持治疗，防止电解质紊乱。

表18-7　各种利尿剂的临床应用

药　名	剂量和方法	作用时间	并发症及注意事项	作用强弱
碱性利尿剂： 依他尼酸（利尿酸）25mg/支、25mg/片 呋塞米（地塞米松）25mg/支、20mg/片	静注：每次1mg/kg，稀释成2mg/ml，5～10分钟缓推，必要时8～12小时可重复。口服：2～3mg/（kg·d），分2～3次	静注后15分钟，口服30分钟开始起作用。1～2小时为利尿高峰	可引起脱水，低钾，低氯，碱中毒。肾功能衰竭者用利尿酸有耳聋危险，婴儿慎用	++++
噻嗪类： 氢氯噻嗪25mg/片	口服：2～4mg/（kg·d），分2次	1小时开始，4～6小时达高峰，持续12小时	常用可致电解质紊乱（低钾，低氯）及心律失常，粒细胞减少	+++
保钾利尿剂：螺内酯20mg/片	口服：1～2mg/（kg·d），分2～3次	8～12小时开始，3～4小时达高峰，持续2～3天	有保钾、保氯作用，与氯噻嗪类合用，可增强疗效	+
氨苯蝶啶50mg/片	口服：2～4mg/（kg·d），分1～2次	1小时开始，4～6小时达高峰，持续12小时		+

4. 血管扩张剂　近年来应用血管扩张剂治疗顽固性心衰取得一定疗效。小动脉的扩张使心脏后负荷降低，从而可能增加心搏出量，同时静脉的扩张使前负荷降低，心室充盈压下降，肺充血的症状亦可能得到缓解，对左室舒张压增高的患者更为适用。

（1）血管紧张素转换酶抑制剂：通过血管紧张素转换酶的抑制，减少循环中血管紧张素Ⅱ的浓度发挥效应。近年来，通过国际大规模多中心的随机对照临床试验证明该药能有效缓解心衰的临床症状，改善左室的收缩功能，防止心肌的重构，逆转心室肥厚，降低心衰病人的死亡率。目前儿科临床的中、长期疗效还有待观察。卡托普利（巯甲丙脯酸）剂量为每日0.4～0.5mg/kg，分2～4次口服，首剂0.5mg/kg，以后根据病情逐渐加量。依那普利（苯脂丙脯酸）剂量为每日0.05～0.1mg/kg，一次口服。

（2）硝普钠：硝普钠能释放NO，使cGMP升高而松弛血管的平滑肌，扩张小动脉、静脉的血管平滑肌，作用强，生效快和持续时间短。硝普钠对急性心衰（尤其是急性左心衰、肺水肿）伴周围血管阻力明显增加者效果显著。在治疗体外循环心脏手术后的低心排综合征时联合多巴胺效果更佳。应在动脉压力监护下进行。剂量为每分钟0.5～8μg/kg，以5%葡萄糖稀释后点滴，以后每隔5分钟，可增加每分钟0.1～0.2μg/kg，直到获得疗效或血压有所降低。最大剂量不超过每分钟8μg/kg。如血压过低则立即停药，使用时间尽可能短一些。

（3）酚妥拉明（苄胺唑啉）：α受体阻滞剂，以扩张小动脉为主，兼有扩张静脉的作用。剂量为每分钟2～6μg /kg，以5%葡萄糖稀释后静滴。

其他药物治疗，包括心衰伴有血压下降时可应用多巴胺，每分钟5～10μg/kg。必要时剂量可适量增加，一般不超过每分钟30μg/kg。如血压显著下降，以给予肾上腺素每分钟0.1～1.0μg/kg持续静脉滴注，这有助于增加心搏出量、提高血压而心率不一定明显增快。

（桂永浩）

第六节　急性肾衰竭

急性肾衰竭（acute renal failure，ARF）是指由于肾脏自身和/或肾外各种原因引起的肾功能在短期内（数小时或数天）急剧下降的一组临床综合征，患儿出现氮质血症、水及电解质紊乱和代谢性酸中毒。近年来国际肾脏病和急救医学界趋向于将急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）用来取代急性肾衰竭（ARF）的概念。这样对于早期诊断，早期治疗和降低病死率具有更积极的意义。本节主要叙述急性肾衰竭。

【病因】　急性肾衰竭常见的病因可分为肾前性、肾实质性和肾后性三大类。

（一）肾前性肾衰竭　系指任何原因引起有效血循环量急剧降低，致使肾血流量不足、肾小球滤过率（GFR）显著降低所导致的急性肾衰竭。

肾前性肾衰竭常见的原因包括：呕吐、腹泻和胃肠减压等胃肠道液体的大量丢失、大面积烧伤、大手术或创伤、大出血等引起的绝对血容量不足；感染性休克、严重低蛋白血症、心源性休克、严重心律失常、心包填塞和充血性心力衰竭等引起的相对血容量不足。

（二）肾实质性肾衰竭　亦称为肾性肾衰竭，系指各种肾实质病变所导致的肾衰竭，或由于肾前性肾衰竭未能及时去除病因、病情进一步发展所致。常见的原因包括：急性肾小管坏死（ATN）、急性肾小球肾炎、急性间质性肾炎、肾血管病变（血管炎、血管栓塞和弥漫性血管内栓塞）、以及慢性肾脏疾患在某些诱因刺激下肾功能急剧衰退。

创伤后挤压综合征导致的四肢或躯干肌肉丰富部位长时间挤压后出现的以肢体肿胀、肌红蛋白尿、高血钾为特点的ARF。本症的发生主要是通过创伤后肌肉缺血性坏死和肾缺血两个环节，导致急性肾衰竭。

（三）肾后性肾衰竭　各种原因如结石、肿瘤、盆腔血肿、尿道周围脓肿、先天性尿路畸形、尿路狭窄、磺胺结晶等所致的泌尿道梗阻引起的急性肾衰竭，称为肾后性肾衰竭。

【发病机制】　急性肾衰竭的发病机制十分复杂，目前仍不清楚，本章着重讨论ATN的主要发病机制。

（一）肾小管损伤　肾缺血或肾中毒时引起肾小管急性严重的损伤，小管上皮细胞变性、坏死和脱落、肾小管基膜断裂，一方面脱落的上皮细胞引起肾小管堵塞，造成管内压升高和小管扩张，致使肾小球有效滤过压降低和少尿；另一方面肾小管上皮细胞受损引起肾小管液回漏，导致肾间质水肿。

（二）肾血流动力学改变　肾缺血和肾毒素能使肾素-血管紧张素系统活化，肾素和血管紧张素Ⅱ分泌增多、儿茶酚胺大量释放、TXA_2/PGI_2比例增加、以及内皮素水平升高，均可导致肾血管持续收缩和肾小球入球动脉痉挛，引起肾缺血缺氧、肾小球毛细血管内皮细胞肿胀致使毛细血管腔变窄，肾血流量减少，GFR降低而导致急性肾衰竭。

（三）缺血－再灌注肾损伤　肾缺血再灌注时，细胞内钙通道开放，钙离子内流造成细胞内钙超负荷；同时局部产生大量的氧自由基，可使肾小管细胞的损伤发展为不可逆性损伤。

（四）非少尿型ATN的发病机制　非少尿型ATN的发生主要是由于肾单位受损轻重不一所致。另外，非少尿型ATN不同的肾单位肾血流灌注相差很大，部分肾单位血液灌注量几乎正常，无明显的血管收缩，血管阻力亦不高，而一些肾单位灌注量明显减少，血管收缩和阻力增大。

【病理变化】　ATN肾脏病理改变：①肉眼检查：肾脏体积增大、苍白色，剖面皮质肿胀、髓

质呈暗红色；②光镜检查：ATN损伤主要部位在近端小管直段。早期小管上皮细胞肿胀，脂肪变性和空泡变性；晚期小管上皮细胞个别呈融合样坏死，细胞核浓缩，细胞破裂或溶解，形成裂隙和剥脱区基膜暴露或断裂，间质充血、水肿和炎性细胞浸润，有时可见肾小管上皮细胞再生，肾小球和肾小动脉则多无显著变化。近端肾小管刷状缘弥漫性消失或变薄、远端肾单位节段性管腔内管型形成是缺血型ATN常见的特征性病理改变，而近端肾小管及远端肾单位节段散在局灶斑块坏死和细胞脱落是中毒型ATN的病理特征。

【临床表现】 根据尿量减少与否，急性肾衰竭可分为少尿型和非少尿型。急性肾衰竭伴少尿或无尿表现者称为少尿型。非少尿型系指血尿素氮、血肌酐迅速升高，肌酐清除率迅速降低，而不伴有少尿或无尿表现。临床常见少尿型急性肾衰竭，临床过程分为三期：

（一）少尿期 少尿期一般持续1～2周，长者可达4～6周，持续时间越长，肾损害越重。持续少尿大于15天，或无尿大于10天者，预后不良。少尿期的系统症状有：

1. 水钠潴留　患儿可表现为全身水肿、高血压、肺水肿、脑水肿和心力衰竭，有时因水潴留可出现稀释性低钠血症。

2. 电解质紊乱　常见有：①高钾血症；②低钠血症；③低钙血症；④高镁血症；⑤高磷血症；⑥低氯血症。

3. 代谢性酸中毒　表现为恶心、呕吐、疲乏、嗜睡、呼吸深快、食欲不振、甚至昏迷，血pH值降低。

4. 尿毒症　因肾排泄障碍使各种毒性物质在体内积聚所致。可出现全身各系统中毒症状。其严重程度与血中尿素氮及肌酐增高的浓度相一致。

（1）消化系统：表现为食欲不振、恶心、呕吐和腹泻等，严重者出现消化道出血或黄疸，而消化道出血可加重氮质血症。

（2）心血管系统：主要因为水钠潴留所致，表现为高血压和心力衰竭，还可发生心律失常、心包炎等。

（3）神经系统症状：可表现为嗜睡、神志混乱、焦虑不安、抽搐、昏迷和自主神经功能紊乱如多汗或皮肤干燥，还可表现为意识、行为、记忆、感觉、情感等多种功能障碍。

（4）血液系统：ARF常伴有正细胞正色素性贫血，贫血随肾功能恶化而加重，系由于红细胞生成减少、血管外溶血、血液稀释和消化道出血等原因所致；出血倾向（牙龈出血、鼻出血、皮肤瘀点及消化道出血）多因血小板减少、血小板功能异常和DIC引起；急性肾衰早期白细胞总数常增高，中性粒细胞比例也增高。

5. 感染　感染是ARF最为常见的并发症，以呼吸道和尿路感染多见，致病菌以金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌最多见。

（二）利尿期 当ARF患儿尿量逐渐增多，全身水肿减轻，24小时尿量达250ml/m^{2}以上时，即为利尿期。一般持续1～2周（长者可达1个月），此期由于大量排尿，可出现脱水、低钠和低钾血症。早期氮质血症持续甚至加重，后期肾功能逐渐恢复。

（三）恢复期 利尿期后，肾功能改善，尿量恢复正常，血尿素氮和肌酐逐渐恢复正常，而肾浓缩功能需要数月才能恢复正常，少数病人遗留不可逆性的肾功能损害。此期患儿可表现为虚弱无力、消瘦、营养不良、贫血和免疫功能低下。

药物所致的ATN多为非少尿型急性肾衰竭，临床表现较少尿型急性肾衰症状轻、并发症少、病死率低。

【辅助检查】

（一）尿液检查 尿液检查有助于鉴别肾前性ARF和ATN。详见鉴别诊断表18-9。

（二）血生化检查 ARF患儿应注意监测电解质浓度变化及血肌酐和尿素氮。

（三）肾影像学检查 多采用腹平片、超声波、CT、磁共振等检查有助于了解肾脏的大小、形态，血管及输尿管、膀胱有无梗阻，也可了解肾血流量、肾小球和肾小管的功能，使用造影剂可能加重

肾损害，须慎用。

（四）肾活检 对原因不明的ARF肾活检是可靠的诊断手段，可帮助诊断和评估预后。

【诊断和鉴别诊断】 当患儿尿量急剧减少、肾功能急剧恶化时，均应考虑到ARF的可能，而ARF诊断一旦确定，须进一步鉴别是肾前性、肾性还是肾后性ARF。

（一）诊断依据 ①尿量显著减少：出现少尿（每日尿量＜250ml/m^{2}或无尿（每日尿量＜50ml/m^2）；②氮质血症：血清肌酐≥176μmol/L，血尿素氮≥15mmol/L，或每日血肌酐增加≥44μmol/L，或血尿素氮增加≥3.57mmol/L，有条件者测肾小球滤过率（如内生肌酐清除率）常每分钟≤30ml/1.73m^2；③有酸中毒、水电解质紊乱等表现。无尿量减少为非少尿型ARF。

2005年9月，来自全球多个国家地区的ISN、ASN、NKF及急诊医学专业专家，组成的急性肾损伤网络（Acute Kidney Injury Network AKIN）专家组，在阿姆斯特丹召开会议，制定了AKI的诊断标准：AKI的定义为病程在3个月以内，包括血、尿、组织学及影像学检查所见的肾脏结构与功能的异常。以48小时内血肌酐上升≥26.5μmoL/L或较原血肌酐值增长≥50%和（或）尿量＜0.5ml.kg-1.h-1达6h，定为AKI的诊断标准。

（二）临床分期 ARF的临床分期已如前所述。AKI的临床分期标准如表18-8。

（三）病因诊断

1. 肾前性和肾实质性ARF的鉴别见表18-9。

表18-8 AKI的分期标准

项 目	血清肌酐标准	尿量标准
1期	升高＞26.5μmoL/L或增加＞50%	＜0.5ml/（kg·h）（时间＞6h）
2期	升高＞200%～300%	＜0.5ml/（kg·h）（时间＞12h）
3期	增加＞300%	少尿（＜0.3 ml/（kg·h））24h
	或＞353.6μmoL/L（急性升高44.2μmoL/L）	或无尿＞12h

表18-9 肾前性和肾实质性ARF的鉴别

指 标	肾前性	ATN
尿沉渣	偶见透明管型、细颗粒管型	粗颗粒管型和红细胞管型
尿比重	多＞1.020	多＜1.010
尿渗透压	＞500mOsm/L	＜350mOsm/L
	新生儿＞350mOsm/L	新生儿＜300mOsm/L
尿肌酐/血肌酐	＞40	＜20（多＜5）
肾衰指数	＜1	＞1
	＜20mmol/L	＞40mmol/L
尿钠	婴幼儿＜10mmol/L	婴幼儿＞20mmol/L
	新生儿＜20mmol/L	新生儿＞25mmol/L
滤过钠排泄分数	＜1%	＞1%
中心静脉压	＜50mmH$_2$O	正常或增高
补液试验	尿量增多	无变化

$$\text{肾衰指数}=\frac{\text{尿钠（mmol/L）}\times\text{血浆肌酐（mg/dl）}}{\text{尿肌酐（mg/dL）}}$$

$$\text{滤过钠排泄分数}=\frac{\text{尿钠（mmol/L）}\times\text{血浆肌酐（μmol/L）}}{\text{血清钠（mmol/L）}\times\text{尿肌酐（μmol/L）}}\times 100\%$$

补液试验：用0.9%氯化钠液20ml/kg，1小时内静脉注入

2. 肾后性ARF　泌尿系统影像学检查有助于发现导致尿路梗阻的病因。

【治疗】 总的治疗原则是去除病因，积极治疗原发病，减轻症状，改善肾功能，防止并发症的发生。

（一）少尿期的治疗

1. 去除病因和治疗原发病　肾前性ARF应注意及时纠正全身循环血流动力学障碍，包括补液、输注血浆和白蛋白、控制感染和使用洋地黄等；避免接触肾毒性物质，严格掌握肾毒性抗生素的用药指征，并根据肾功能调节用药剂量，密切监测尿量和肾功能变化。

2. 饮食和营养　应选择高糖、低蛋白、富含维生素的食物，尽可能供给足够的能量。供给热量50～60cal（210J～250J）/（kg·d），蛋白质0.5g/（kg·d），应选择优质动物蛋白，脂肪占总热量30%～40%。

3. 控制水、钠摄入　坚持“量入为出”的原则，严格限制水、钠摄入，有透析支持则可适当放宽液体入量。每日液体量控制在：尿量+显性失水（呕吐、大便、引流量）+不显性失水-内生水。无发热患儿每日不显性失水为300ml/m^2，体温每升高1℃，不显性失水增加75ml/m^2；内生水在非高分解代谢状态为250～350ml/m^2。每日基本液量约400ml/m^2。所用液体均为非电解质液。袢利尿剂（呋塞米）对少尿型ARF可短期试用。

4. 纠正代谢性酸中毒　轻、中度代谢性酸中毒一般无需处理。当血浆HCO_3^- < 12mmol/L或动脉血pH < 7.2，可补充5%碳酸氢钠5ml/kg，提高CO_2CP 5mmol/L。纠酸时宜注意发生低钙性抽搐。

5. 纠正电解质紊乱　包括高钾血症、低钠血症、低钙血症和高磷血症的处理。

6. 透析治疗　凡上述保守治疗无效者，均应尽早进行透析。透析的指征：①严重水潴留，有肺水肿或脑水肿的倾向；②血钾≥6.5mmol/L；③血浆尿素氮 > 28.6mmol/L，或血浆肌酐 > 707.2μmol/L，特别是高分解代谢的患儿；④严重酸中毒，血浆HCO_3^- < 12mmol/L或动脉血pH < 7.2；⑤药物或毒物中毒，该物质又能被透析去除。透析的方法包括腹膜透析、血液透析和连续动静脉血液滤过三种技术，儿童、尤其是婴幼儿以腹膜透析为常用。

（二）利尿期的治疗　利尿期早期，肾小管功能和GFR尚未恢复，血肌酐、尿素氮、血钾和酸中毒仍继续升高，伴随着多尿，还可出现低钾血症、低钠血症等电解质紊乱，故应注意监测尿量、电解质和血压变化，及时纠正水、电解质紊乱，当血浆肌酐接近正常水平时，应增加饮食中蛋白质摄入量。

（三）恢复期的治疗　此期肾功能日趋恢复正常，但可遗留营养不良、贫血和免疫力低下，少数病人遗留不可逆性的肾功能损害，应注意休息和加强营养，防治感染。

【预后】 随着透析的广泛开展，ARF的死亡率已经有了明显降低。ARF的预后与原发病性质、肾脏损害程度，少尿持续时间长短，早期诊断和早期治疗与否，透析与否，有无并发症等有直接关系。

（易著文）

第七节　小儿颅内高压

颅内压为颅内容物对密闭、容量相对固定的颅腔所施加的压力。颅内容物包括脑组织、脑脊液和血液，由于颅内容量几乎是不可压缩的，上述任何一种成分的增加均会导致颅内压增高。

【病因】

1. 脑脊液的循环障碍　如各种原因引起的不同类型的脑积水。

2. 脑组织的容量增加　如创伤、毒素、代谢、低氧、感染等引起的脑水肿；占位性病变。

3. 颅内血容量的增加　如上腔静脉综合征、静脉栓塞等引起的静脉回流受阻；低氧、高碳酸血症等代谢因素引起的颅内血流增加；高血压；血容量过多；疾病状态下的脑血流自动调节功能丧失等。

【病理生理】 脑灌注压为平均动脉压与颅内压之差值，脑血管有自动调节能力，在脑灌注压波动在一定范围时，可通过脑血管直径自身调节来维持脑血流相对稳定，当这个机制不能代偿严重的颅内高压或存在明显的全身低血压时，即出现颅内压增加或降低。脑血管还对血液氧和二氧化碳浓度的改变有反应，可应代谢需要而增加脑血流。

脑位于头颅骨腔内而受到保护，但由于钢性骨骼的包围而限制了其内容物的任何容量变化，颅腔内任何组织或液体成分的增加都不可避免地会增加颅内压。在新生儿和婴儿期有未闭合的囟门和骨缝，对颅内压的增高起到部分的代偿作用。

颅内容物的增加与颅内压力增加并非呈线性关系，较小的容量增加可通过颅骨腔的增大或增加脑脊液进入脊髓管代偿调节。当损伤引起的脑容量增加进一步发展时，颅内压快速增加，这时任何容量的增加将导致不成比例的颅内压显著增高。

颅内高压最直接和危险的后果是脑血流减少，而脑疝的发生相对较晚。有效灌注压等于动脉压与颅内压的差，故颅内压升高可直接影响脑血流，即脑血流随颅内压的升高而减少。当颅内压增高使脑灌注压低于脑血管自身调节范围时，将导致脑缺血。脑缺血可以产生或加重脑水肿，而脑水肿又是颅内高压的最常见原因，因此脑水肿和脑缺血往往互为因果，形成恶性循环。

【临床表现】 小儿颅内压增高的临床表现与发病原因、发展速度及病变所在的部位有密切关系。

1. 头痛 因脑膜、血管或神经受挤压及炎症刺激引起，常为弥漫性、持续性，清晨较重。可因咳嗽、用力、大量输液加重。婴儿不会诉说头痛，常表现为烦躁不安、尖声哭叫，有时拍打头部。

2. 呕吐 与进食无关，常不伴恶心，以喷射性呕吐多见。

3. 头颅改变 婴儿前囟隆起是颅内高压的早期表现。晚期可出现骨缝裂开、头颅增大、浅表静脉怒张等。

4. 血压升高 为颅内压增高的代偿反应。

5. 眼部改变 虽然头痛、呕吐、视乳头水肿是成人颅内高压的三大主症，但因小儿急性颅内压增高多见，故少见视乳头水肿。严重颅内压增高可有眼球突出、球结膜水肿、眼外肌麻痹、视野缺损等。重症脑积水可出现落日眼。意识障碍、瞳孔扩大、血压增高伴缓脉称Cushing三联征。

6. 其他常见症状 如意识障碍、体温调节障碍、肌张力改变、呼吸障碍及惊厥等在重症患儿均可见到。

7. 脑疝 小脑幕切迹疝因动眼神经受累，患侧瞳孔先缩小后扩大，对光反应迟钝或消失，眼睑下垂；由于脑干受压，可出现中枢性呼吸衰竭、意识障碍加重，继而血压、心率不稳定。枕骨大孔疝因延髓受压，患儿昏迷迅速加深，双瞳孔散大，光反应消失，眼球固定，常因中枢性呼吸衰竭而死亡。

【诊断】

1. 病史中存在导致脑水肿或颅内压增高的原因 如感染、脑缺氧、中毒、外伤、颅内出血和占位性病变等。

2. 患儿有颅内高压的症状和体征 如头痛、呕吐、前囟饱满、血压升高、视乳头水肿，甚至脑疝表现等。

3. 颅内压的监测 若有条件及时测定颅内压力，高于同龄儿童的颅内压力即可确诊。

【治疗】 除积极的降低颅内压之外，应尽快寻找病因并给予相应治疗。

（一）一般治疗 应保持患儿安静、抬高头位。密切观察病情变化，及时给予各种对症治疗和支持疗法，如吸氧、止惊、降温、纠正水电平衡紊乱、保护和维持脑代谢功能等。

（二）病因治疗 如控制感染、纠正缺氧、及时去除颅内占位病变等。

（三）脱水疗法

1. 渗透性脱水剂 如20%的甘露醇，每次0.5g～1g/kg，根据病情需要每4～8小时一次；重症

患儿可用至每次2g/kg。

2. 利尿剂 重症患儿可用利尿剂配合渗透性脱水剂，如速尿每次0.5mg～1mg/kg，每日2～4次。

3. 类固醇激素 常用于治疗脑水肿，它对肿瘤或感染引起的脑水肿有效，而对外伤和缺氧缺血性损伤效果较差。

（四）其他 如过度通气疗法、头部低温疗法、控制性脑脊液引流等，可根据情况选用。

（孙若鹏）

第八节 急性中毒

某些物质接触人体或进入体内后，与体液和组织相互作用，破坏机体正常的生理功能，引起暂时或永久性的病理状态或死亡，这一过程称为中毒。小儿急性中毒（acute poisoning）多发生在婴幼儿至学龄前期，是儿科急诊的常见疾病之一。婴幼儿时期常为误服药物中毒，而学龄前期主要为有毒物质中毒。小儿的中毒与周围环境密切相关，常为急性中毒。小儿接触的各个方面，如食物、环境中的有毒动、植物，工、农业的化学药品，医疗药物，生活中使用的消毒防腐剂、杀虫剂和去污剂等，都可能发生中毒或意外事故。造成小儿中毒的原因主要是由于年幼无知，缺乏生活经验，不能辨别有毒或无毒。婴儿时期往往拿到东西就放入口中，使接触毒物的机会增多。因此小儿中毒的诊断和急救工作显得十分重要。

【中毒的途径】

1. 经消化道吸收中毒 为最常见的中毒形式，可高达90%以上。毒物进入消化道后可经口腔黏膜、胃、小肠、结肠和直肠吸收，但小肠是主要吸收部位。常见的原因有食物中毒、药物误服、灭鼠药或杀虫剂中毒、有毒动植物中毒、灌肠时药物剂量过量等。

2. 皮肤接触中毒 小儿皮肤较薄，脂溶性毒物易于吸收；毒物也可经毛孔到达毛囊，通过皮脂腺、汗腺吸收。常见有穿着有农药污染的衣服、蜂刺、虫咬、动物咬伤等。

3. 呼吸道吸入中毒 多见于气态或挥发性毒物的吸入。由于肺泡表面积大，毛细血管丰富，进入的毒物易迅速吸收，这是气体中毒的特点。常见有一氧化碳中毒、有机磷吸入中毒等。

4. 注入吸收中毒 多为误注药物。如毒物或过量药物直接注入静脉，则被机体吸收的速度最快。

5. 经创伤口、创面吸收 如大面积创伤而用药不当，可经创面或创口吸收中毒。

【中毒机制】 因毒物种类难以统计，很难了解所有毒物的中毒机制，常见的中毒机制包括：

1. 干扰酶系统 毒物通过竞争性抑制酶系统，与辅酶或辅基反应或相竞争，夺取酶功能所必需的金属激活剂等。许多毒物或代谢产物是通过抑制酶的活性而产生毒性作用。如有机磷农药抑制胆碱酯酶、氰化物抑制细胞色素氧化酶等。

2. 抑制血红蛋白的携氧功能 如一氧化碳中毒使氧合血红蛋白形成碳氧血红蛋白、亚硝酸盐中毒形成高铁血红蛋白，使携氧功能丧失，从而抑制细胞呼吸和ATP的产生，造成机体的严重缺氧。

3. 直接化学性损伤 如强酸、强碱化学物质误服。

4. 作用于核酸 如烷化剂氮芥和环磷酰胺，使DNA烷化，形成交叉联结，影响其功能。

5. 变态反应 由抗原抗体作用在体内激发各种异常的免疫反应。

6. 麻醉作用 部分强亲脂性毒物如苯、汽油、煤油等有机溶剂及吸入性麻醉药可通过血脑屏障蓄积于脑细胞膜而抑制脑细胞的功能。

7. 干扰细胞膜或细胞器的生理功能 某些毒物及代谢产物可破坏细胞膜、细胞器的组织结构，干扰细胞膜的离子运动、膜的兴奋性及干扰细胞的能量代谢等而产生毒性作用。如河豚鱼毒素、酚类、卤碳水化合物和一些重金属等。

8. 其他。

【毒物在人体内的分布与排泄】

1. 毒物的分布　主要在体液和组织中，影响分布的因素有毒物与血浆蛋白的结合力、毒物与组织的亲和力等。

2. 毒物的排泄　可经肾、胆道或肠道排泄；部分毒物在肠内可被再吸收形成肠肝循环，导致从体内延缓排泄。其他排泄途径有经汗腺、唾液腺、乳汁排至体外；有害气体则经肺排出。

【中毒的诊断】

1. 病史　由于小儿，尤其是婴幼儿的特点，家属陈述病史非常重要。在急性中毒的诊断中，家长如能告知中毒经过，则诊断极易。否则，由于中毒种类极多，加上小儿不会陈述病情，诊断有时极为困难。

在病史的询问中，应详细记录发病经过，病前饮食内容，生活情况，活动范围，家长职业，环境中有无有毒物品，特别是杀虫剂、毒鼠药，家中有无常备药物，经常接触哪些人，同伴小儿是否同时患病等。毒物的摄入时间常常被忽视或难以确定，除对乙酰氨基酚、肠衣药物或缓释药物外，一般药物如在摄入后4小时仍无明显反应，则中毒将不太可能发生。

临床症状与体征常无特异性，小儿急性中毒首发症状多为腹痛、腹泻、呕吐、惊厥或昏迷，严重者可出现多脏器功能衰竭。

2. 体格检查　要注意有重要诊断意义的中毒特征，如呼气、呕吐物与某种物质相关的特殊气味；口唇甲床是否发绀或樱红；出汗情况；皮肤色泽；呼吸状态、瞳孔、心律失常等。同时还需检查衣服、皮肤及口袋中是否留有毒物，以提供诊断线索。

3. 毒源调查及检查　现场检查需注意病儿周围是否留有剩余毒物，如有否敞开的药瓶或散落的药片、可疑的食物等，尽可能保留病人饮食、用具，以备鉴定。仔细查找吐出物、胃液或粪便中有无毒物残渣；若症状符合某种中毒，而问不出中毒史时，可试用该种中毒的特效解毒药作为诊断性治疗。有条件时应采集病人呕吐物、血、尿、便或可疑的含毒物品进行毒物鉴定，这是诊断中毒的最可靠方法。

【中毒的处理】　处理原则为发生急性中毒时，应立即治疗，否则会失去抢救机会。在毒物性质未明时，按一般的中毒治疗原则抢救患儿。在一般情况下，以排除毒物为首要措施，尽快减少毒物对机体的损害；维持呼吸、循环等生命器官的功能；采取各种措施减少毒物的吸收，促进毒物的排泄。

（一）现场急救　使患儿稳定，保持呼吸道通畅，呼吸有效及循环良好是非常重要的。急救的方式与其他危重儿相似。应监测患儿的血氧饱和度、心率和心电图；建立静脉输液通路；对呼吸抑制或气道阻塞患儿应给予气管插管人工呼吸机应用；如明确是阿片类药物中毒所致的呼吸抑制，则可先用阿片类受体拮抗剂治疗，使呼吸恢复。

（二）毒物清除　根据中毒的途径、毒物种类及中毒时间采取相应的排毒方式。

1. 排除尚未吸收的毒物　大多数毒物经消化道或呼吸道很快被吸收，许多毒物可经皮肤吸收。一般来说，液体性药（毒）物在误服后30分钟内被基本吸收，而固体药（毒）物在误服后1～2小时内被基本吸收，故迅速采取措施减少毒物吸收可使中毒程度显著减轻。

（1）催吐：适用于年龄较大、神志清醒和合作的患儿。对口服中毒的患儿，当神志清醒，无催吐禁忌证时，均可进行催吐。可用手指、筷子、压舌板刺激咽部引起反射性呕吐。一般在中毒后4～6小时内进行，催吐越早效果越好。有严重心脏病、食管静脉曲张、溃疡病、昏迷或惊厥病人、强酸或强碱中毒、汽油、煤油等中毒及6个月以下婴儿不能采用催吐。药物催吐可采用吐根糖浆，该药同时作用中枢及消化道，引起呕吐。一般90%～95%病人在用药后20～30分钟内出现呕吐，应用剂量：6～12个月婴儿为10ml，1～12岁为15ml，12岁以上为30ml。近20年来，吐根糖浆较少被应用。

（2）洗胃：洗胃应在催吐后尽早进行（因催吐排空不易彻底），一般在服毒4～6小时内最有效。

即使超过6小时，由于部分毒物仍可滞留于胃内，故仍有洗胃必要。洗胃方法是经鼻或经口插入胃管后，用50ml注射器抽吸，直至洗出液清澈为止，首次抽出物送毒物鉴定。常用的洗胃液有：温水、鞣酸、高锰酸钾（1 ∶ 10000）、碳酸氢钠（2%～5%）、生理盐水或0.45%氯化钠溶液；洗胃禁忌的腐蚀性毒物中毒可用中和法，牛奶亦可起中和作用，同时可在胃内形成保护膜，减少刺激。可将药用炭加水，在洗胃后灌入或吞服，以迅速吸附毒物。

（3）导泻：可在药用炭应用后进行，使药用炭-毒物复合物排出速度加快。常用的泻药有硫酸镁，每次0.25g/kg，配成25%的溶液，可口服或由胃管灌入。在较小的儿童，应注意脱水和电解质紊乱。

（4）全肠灌洗（whole bowel irrigation）：中毒时间稍久，毒物主要存留在小肠或大肠，而又需尽快清除时，需作洗肠；对于一些缓慢吸收的毒物如铁中毒等较为有效。常用大量液体作高位连续灌洗（小儿约用1500～3000ml），直至洗出液变清为止。洗肠液常用1%温盐水或清水，也可加入药用炭，应注意水、电解质平衡。

（5）皮肤粘膜的毒物清除：接触中毒时应脱去衣服，用大量清水冲洗毒物接触部位，或用中和法即用弱酸，弱碱中和强碱、强酸；如用清水冲洗酸、碱等毒物应至少10分钟以上。

（6）对于吸入中毒，应将患儿移离现场，放置在通风良好、空气新鲜的环境，清理呼吸道分泌物，给氧气吸入。

（7）止血带应用　注射或有毒动物咬伤所致的中毒，在肢体近心端加止血带，阻止毒物经静脉或淋巴管弥散，止血带应每10～30min放松1次。

2. 促进已吸收毒物的排除

（1）利尿：大多数毒物进入机体后经由肾脏排泄，因此加强利尿是加速毒物排出的重要措施。静脉输注5%～10%葡萄糖溶液可以冲淡体内毒物浓度，增加尿量，促使排泄。病人较轻或没有静脉点滴条件时，可让其大量饮水。但如病人有脱水，应先纠正脱水。可应用利尿药，常用速尿1～2mg/kg静脉注射； 20%甘露醇0.5～1g/kg，或25%山梨醇1～2g/kg静滴。大量利尿时应注意适当补充钾盐。保证尿量每小时在6～9ml/（kg · h）。在利尿期间应监测尿排出量、液体入量、血清血电解质等。当病儿苏醒、严重中毒症状减轻或药物浓度低于中毒水平时，则可停止利尿。

（2）碱化或酸化尿液：毒物肾脏的清除率与尿量并不成比例，单独利尿并不意味排泄增加。碱化尿液后可使弱酸如水杨酸和苯巴比妥清除率增加；降低尿pH值使弱碱类排出增加的方法在临床上较少应用。常采用碳酸氢钠溶液1～2mmol/kg（1～2mEq/kg）静脉滴注1～2小时，在此期间检查尿pH，滴注速度以维持尿pH7.5～8为标准。乙酰唑胺同时有利尿和使尿碱化作用。 维生素C1～2g加于500ml溶液中静脉滴人亦可获得酸性尿。

（3）血液净化方法：①透析疗法：很多种危重的急性中毒病人，可采用透析疗法增加毒物排出。透析疗法有多种，常用腹膜透析和血液透析。腹膜透析较简便易行；血液透析（人工肾）是很好的透析方法，能代替部分肾脏功能，将血液中的有毒物质和身体的代谢废物排出。目前尚开展血液持续净化—持续肾脏替代治疗（CRRT），既可替代肾脏功能保持内环境稳定，又能清除中小分子量的毒物；②血液灌流法（hemoperfusion）：是借助于体外循环使血液通过有吸附作用的装置（吸附罐）来清除血液中外源性或内源性毒物。吸附罐内装有一定量的表面包有高分子聚合物半透膜的活性炭颗粒或树脂，其含有丰富的大小不等的空隙，使颗粒具有极大的表面积而起吸附作用。尤其适用于中大分子、脂溶性、与血浆蛋白牢固结合的毒物中毒。这些毒物通过透析不能析出，用血液灌流则有效，如有机磷农药、巴比妥类、安定类、抗抑郁药、洋地黄类、茶碱类、酚类等中毒；③换血疗法：放出中毒者含有毒物的血液，输入健康供血者的血液作置换以排出已吸收的毒物。中毒不久，血液中毒物浓度极高时，可用换血疗法，但此法需血量极多，临床较少采用；④血浆置换：作用同换血疗法，能清除病人血浆蛋白结合的毒物。

（4）高压氧的应用：在高压氧情况下，血中氧溶解度增高，氧分压增高，促使氧更易于进入组

织细胞中，从而纠正组织缺氧。可用于一氧化碳、硫化氢、氰化物、氨气等中毒。在一氧化碳中毒时，应用高压氧治疗，可以促使一氧化碳与血红蛋白分离。

（三）特异性解毒剂的应用（详见表18-10）。

（四）其他对症治疗 及时处理各种中毒所致的严重症状，如惊厥、呼吸困难、循环衰竭等，若不及时治疗，随时可危及生命。在中毒原因不明或无特效治疗时，对症治疗尤为重要，以便支持患儿度过危险期。

【中毒的预防】 为了防止小儿中毒的发生，要做好如下几项工作：

1. 管好药品 药品用量、用法或存放不当是造成药物中毒的主要原因。家长切勿擅自给小儿用药，更不可把成人药随便给小儿吃。不要将外用药物装入内服药瓶中。儿科医务人员开处方时，应认真计算不同年龄小儿用药量，切勿过量；药剂人员应细心核对药量和剂型，耐心向家长说明服用方法。家庭中一切药品皆应妥善存放，不让小儿随便取到。

2. 农村或家庭日常用的灭虫、灭蚊、灭鼠剧毒药品，更要妥善处理，避免小儿接触，各种农药务必按照规定办法使用。

3. 做好识别有毒植物的宣传工作，教育小儿不要随便采食野生植物。

4. 禁止小儿玩耍带毒性物质的用具（如装敌敌畏的小瓶等）。

5. 普及相关预防中毒的健康知识教育。

表18-10 常见毒物的解毒剂、剂量及用法

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
砷、汞、金、锑、铋、铜、铬、镍、钨、锌	二巯基丙醇（BAL）	每次3～5mg/kg，深部肌注，每4小时1次，根据病情逐渐延长用药间隙常用5～10日为一疗程
	二巯基丙磺酸钠	每次5%溶液0.1ml/kg，皮下或肌注，第1日3～4次，第2日2～3次，第3日以后每日1～2次，共用3～7日，总剂量30～50ml
	二巯基丁酸（DMSA）	10mg/kg，口服，每8小时1次，共5天，再以每12小时1次，共14天
	硫代硫酸钠	每次10～20mg/kg，配成5%～10%溶液，静脉注射或肌注，每日1次，3～5日。或10～20ml口服，每日2次（口服只能作用于胃肠道内未被吸收的毒物）
铅、锰、铀、镭、钒、钴、铁、硒、镉、铜、铬、汞	依地酸二钠钙（Ca-Na_2-EDTA）	1～1.5g/（m^2·24h），分为每12h一次，肌注，共5天
	促排灵（Diethylenetriamine Pantaacetic Acid，DTPA）	每次15～30mg/kg，配成10%～25%溶液肌注，或以生理盐水稀释成0.2%～0.5%溶液静脉点滴，每日2次，3日为一疗程，间隔3日再用第二疗程
	去铁敏	15mg/kg/h，每天总量不超过6g
	青霉胺	治疗慢性铅、汞中毒100mg/（kg·d），分4次口服，5～7天为一疗程
高铁血红蛋白血症（亚硝酸盐、苯胺、非那西丁、硝基苯、安替比林、氯酸盐类、磺胺类等）	亚甲蓝（美蓝）	每次1～2mg/kg，配成1%溶液，静脉注射，或每次2～3mg/kg，口服，若症状不消失或重现，0.5～1小时后可再重复
	维生素C	每日500～1000mg加在5%～10%葡萄糖溶液内静脉点滴，或每日口服1～2g（作用比美蓝慢）

续表

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
氢氰酸及氰酸化合物（桃仁、杏仁、李仁、樱桃仁、枇杷仁、亚麻仁、木薯）	亚硝酸异戊酯	吸入剂用时压碎，每1～2分钟吸入15～30秒，反复吸入至硝酸钠注射为止
	亚硝酸钠	6～10mg/kg，配成1%溶液静脉注射，3～5分钟注入，每次注射前要准备好肾上腺素，当血压急剧下降时应给注射肾上腺素
	硫代硫酸钠	25%溶液每次0.25～0.5g/kg，静脉缓慢注射（约10～15分钟内注完）
	亚甲蓝（美蓝）	每次1%溶液每次10mg/kg，静脉缓慢注射，注射时观察口唇，至口唇变暗紫色即停止注射
	以上三种药物，最好先注射亚硝酸钠，继之注射硫代硫酸钠，或先注射美蓝，继之注射硫代硫酸钠，重复时剂量减半，注意血压下降时应给注射肾上腺素	
有机磷化合物类（1605、1059、3911、敌百虫、敌敌畏、乐果、其他有机磷农药）	解磷定 氯磷定	每次15～30mg/kg（成人0.5～1g/次），配成2.5%溶液静脉缓慢注射或静点，严重患儿2小时后可重复注射，并与阿托品同时应用，至肌肉颤动停止意识恢复。氯磷定可作肌肉注射
	双复磷	成人0.25～0.75g/次，皮下、肌内或静脉注射均可。小儿酌减
	阿托品	严重中毒：首次剂量0.05～0.1mg/kg，静脉注射，以后每次0.05mg/kg，5～10分钟1次，至瞳孔开始散大，肺水肿消退，改为每次0.02～0.03mg/kg，皮下注射，15～30分钟1次，至意识恢复改为每次0.01～0.02mg/kg，30～60分钟1次。中度中毒：每次0.03～0.05mg/kg，15～30分钟1次皮下注射，减量指征同上。轻度中毒每次0.02～0.03mg/kg，口服或皮下注射，必要时重复。以上治疗均为瞳孔散后停药，严密观察24～48小时，必要时应再给药。同时合并应用解磷定比单用阿托品效果好，阿托品的剂量也可以减小
烟碱、毛果芸香碱、新斯的明、毒扁豆碱、槟榔碱、毒蕈	解磷定，氯磷定或双复磷 阿托品	对烟碱、新斯的明、毒扁豆碱中毒有效，剂量同上 每次0.03～0.05mg/kg皮下注射，必要时15～30分钟1次
阿托品 莨菪碱类 蔓陀啰 颠茄	毛果芸香碱（匹啰卡品）	每次0.1mg/kg，皮下或肌注，15分钟1次 本药只能对抗阿托品类引起副交感神经作用，对中枢神经中毒症状无效，故应加用短作用的巴比妥类药物，如戊巴比妥钠或异戊巴比妥等
	水杨酸毒扁豆碱	重症患儿用0.5～2mg缓慢静脉注射，至少2～3分钟；如不见效，2～5分钟后再重复一次，一旦见效则停药。复发者缓慢减至最小用量，每30～60分钟一次。能逆转阿托品类中毒引起的中枢神经系统及周围神经系统症状
四氯化碳 草酸盐 氟化物	葡萄糖酸钙	10%溶液10～20ml加等量的5%～25%葡萄糖溶液静脉缓慢注射
	氯化钙	3%溶液10～20ml加等量的5%～25%葡萄糖溶液静脉缓慢注射

续表

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意点
麻醉剂和镇静剂（阿片、吗啡、可待因、海洛因、度冷丁、美沙酮、水合氯醛、苯巴比妥（鲁米那）、巴比妥、巴比妥钠、阿米妥、速可眠、硫喷妥钠）	纳络酮	每次0.01mg/kg，静脉注射，如无效增加至0.1mg/kg，可重复应用。可静滴维持
	丙烯吗啡	每次0.1mg/kg，静脉、皮下或肌内注射，需要时隔10～15分钟再注1次
氯丙嗪（冬眠灵）奋乃静	苯海拉明	每次1～2mg/kg，口服或肌内注射，只对抗肌肉震颤
苯丙胺（安非他明）	氯丙嗪	每次0.5～1mg/kg，6小时1次，若已用巴比妥类，剂量应减少
异烟肼中毒	维生素B_6	剂量等于异烟肼用量
鼠药中毒 抗凝血类：敌鼠钠、溴敌隆 神经毒剂：氟乙酰胺、毒鼠强 磷化物：磷化氢、磷化锌、磷化铝	维生素K_1对抗敌鼠钠、溴敌隆中毒	10mg/kg肌注，每天2～3次，持续3～5天
	二巯基丙磺酸钠（Na-DMPS）对抗毒鼠强中毒	2.5～5mg/kg，3～4次/d静脉内应用
	乙酰胺对抗氟乙酰胺中毒	重症者：小儿0.1g/kg，肌注，每6小时1次，连用7天；轻症者：每8小时1次，连用5天
	0.5%硫酸铜对抗磷化物中毒	0.5%硫酸铜液反复洗胃
β-阻滞剂或钙通道阻滞剂中毒	胰高血糖素	首剂0.15mg/kg静脉应用，以0.05～0.1mg/kg.h静滴维持
乙酰水杨酸	已酰唑胺（醋唑磺胺）	每次5mg/kg，口服或肌注，必要时24小时内可重复2～3次
	碳酸氢钠	纠正脱水后若仍有严重酸中毒，可用5%碳酸氢钠溶液每次6ml/kg，静脉滴入，以后必要时可重复1次，治疗开始后每半小时查尿一次，使尿保持为碱性，若变为酸性时，应静脉滴入1.4%碳酸氢钠溶液10ml/kg
	乳酸钠	用1/6mol浓度的乳酸钠溶液代替上述1.4%碳酸氢钠溶液亦可，但效果不如碳酸氢钠
	维生素K_1	20～50mg肌内注射，预防出血
一氧化碳（煤气）	氧气	100%氧气吸入，高压氧舱
肉毒中毒	多价抗肉毒血清	1万～5万单位肌注
河豚中毒	半胱氨酸	成人剂量为0.1～0.2g肌注，每天2次，儿童酌情减量

（杜立中）

参考文献

1. 李梦东．实用传染病学．第2版．北京：人民卫生出版社，2000.
2. 江载芳，易著文．实用小儿结核病学．北京：人民卫生出版社，2006.
3. 左启华．小儿神经系统疾病．第2版．北京：人民卫生出版社，2002.
4. 林庆．实用小儿癫痫病学．北京：北京科学技术出版社，2004.
5. 吴希如，林庆．小儿神经系统疾病基础与临床．第2版．北京：人民卫生出版社，2009.
6. 胡亚美，江载芳．诸福堂实用儿科学．第7版．北京：人民卫生出版社，2002.
7. 廖清奎．小儿血液病基础与临床．北京：人民卫生出版社，2001.
8. 郭迪．儿科基础与临床．上海：上海科学技术出版社，1988.
9. 沈晓明，王卫平．儿科学（五年制）．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.
10. 薛辛东．儿科学（八年制）．北京：人民卫生出版社，2005.
11. 薛辛东．儿科学（七年制）．北京：人民卫生出版社，2002.
12. 孙锟，沈颖．小儿内科学（临床医学儿科专业）．第4版．北京：人民卫生出版社，2009.
13. 杨锡强．儿童免疫学．北京：人民卫生出版社，2001.
14. 李文益，陈述枚．儿科学新理论和新技术．北京：人民卫生出版社，2002.
15. 虞佩兰，杨于嘉．小儿脑水肿与颅内高压．北京：人民卫生出版社，1999.
16. 沈晓明．临床儿科学．北京：人民卫生出版社，2005.
17. 张桂珍，韩玲．先天性心脏病超声心动图谱．北京：人民卫生出版社，2005.
18. 周爱卿．心导管术-先天性心脏病诊断与治疗．济南：山东科学技术出版社，1997.
19. 沈晓明，王卫平．儿科学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.
20. 王继山，陈俭红．实用小儿胃肠学．北京：北京医科大学、中国协和医科大学出版社，1997.
21. 李正，王慧贞，吉士俊．实用小儿外科学．北京：人民卫生出版社，2001.
22. 段恕诚，董永绥，朱启镕．小儿肝胆系统疾病．北京：人民卫生出版社，2002.
23. 杜敏联．青春期内分泌学．北京：人民卫生出版社，2006.
24. 王书梅．青春期性保健．上海：复旦大学出版社，2003.
25. Myung K P．实用小儿心脏病学．桂永浩，刘芳，主译．北京：人民军医出版社，2009.
26. 谢晓虹，杨锡强．原发性免疫缺陷病分类．中华儿科杂志．2008，46（12）：942-951.
27. 中华人民共和国卫生部．手足口病预防控制指南（2009版）.
28. 中华医学会儿科学会新生儿学组．新生儿缺血缺氧性脑病诊断依据和临床分度.
29. 中华医学会儿科学会新生儿学组．新生儿常频机械通气常规.
30. 中华医学会儿科分会感染消化学组．小儿消化性溃疡药物治疗（推荐）方案.
31. 中华医学会儿科学会感染消化学组．巨细胞病毒感染诊断方案.
32. 中华医学会儿科学会血液学组．小儿急性淋巴细胞白血病诊疗.
33. 中华医学会儿科学分会肾脏病学组．儿童常见肾脏疾病诊治循证指南（一）：激素敏感、复

发/依赖肾病综合征诊治循证指南（试行）. 中华儿科杂志，2009，47（3）：167-170.

34. 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南（试行）（三）：激素耐药型肾病综合征诊治指南. 中华儿科杂志，2010，48（1）：72-75.

35. 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南（四）：IgA肾病诊治循证指南（试行）. 中华儿科杂志，2010，48.

36. 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南（五）：泌尿道感染诊治循证指南（试行）. 中华儿科杂志，2010，48.

37. Taeusch HW，Ballard RA. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia：WB Saunders Company，1998.

38. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 4th ed. 2001.

39. Behrman RE，Kliegman RM，Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. USA：Elsevier Science，2004.

40. Palph DF，Melanie SK，Mary MT. Pediatrics. uptostate online，2004.

41. Willian WH，Jessie RG，Anthony RH. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 16th ed. McGraw-Hill Companies，Inc，2003.

42. Abraham M，Rudolph MD. Rudolph's Pediatrics. 21st ed. New York：McGraw-Hill Companies，Inc，2002.

43. Willson JD. Disorders of Sexual Differentiation. 12th ed. New York：McGraw-Hill，Inc，1991.

44. McMillan JA. Oski's Pediatrics. 3rd ed. Philadelphia：Wolters Kluwer Company，1999.

45. Donna C，Suzanne M. Functional Movement Development Across the Life Span. Philadelphia：WB Saunders Company，1995.

46. Redolph AM. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics. 3rd ed. New York：McGraw-Hill Companies，Inc，2002.

47. Behrman RE，Kliegman RM，Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia：WB Sunders Company，2000.

48. Nathan DG，Orikin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia：WB Sunders Company，1998.

49. Pellock JM，Dodson WE，Bourgeois B. Pediatric Epilepsy. New York：DEMOS，2001.

50. Swaiman KF，Ashwal S. Pediatric Neurology. London：Mosby，1999.

51. Avery GB，Fletcher MA，Macdonald MG. Neonatology-Pathophysiology and Management of the Newborn. 4th ed. Philadelphia：JB Lippincott Company，1994.

52. Gomalla TL. Neonatology. 4th ed. New Jersey：A Simon &Schuster Company，1999.

53. Scriver CR，Beaudet AL，Sly WS. The Metabolic &Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York：McGraw-Hill Medical Publishing Division，2001.

54. Ralph DF，Melanie SK，Mary MT. Pediatrics. uptostate online，2004.

55. Rudolph AM. Rudolph's Pediatrics. 21th ed. McGraw-Hill Companies，Inc，2002.

56. Joseph AC，Alan IF. Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock. Crit care Med，2002，30：1365-1378.

57. American Heart Association. Recognition and Management of Shock. PALS Provider Manual，2006.

58. Michael AD，Woodrow B，Deepak S. Cardiovascular Development and Congenital Malformations. Blackwell Publishing，2005.

59. Hugh DA, Howward BC, David JD. Heart Disease in Infants, Chilren, and Adolescents. Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

60. Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease. Lippincott Wilkins, 2001.

61. WHO. The Treatment of Diarrhoea–A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers.

62. Diarrhoea Treatment Guidelines Including New Recommendations for the Use of ORS and Zinc Supplementation for Clinic-based Healthcare Workers.

63. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Nerology: Principles &Practice. 4th ed. Elsevier Mosby, 2006.

64. Roger J, Bureau M, Dravet C. Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence. 4th ed. John Libbey Eurotext, 2005.

65. Sunil KS, Steven MD. Manual of Neonatal Respiratory Care. Futura Publishing Company, Inc, 2000.

66. John PC, Eric CE, Ann RS. Manual of Neonatal Care. 6th ed. Lippincott Williams &Wilkins, A Wolters Kluwer Business, 2008.

网站

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim

2. http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/ 9241593180/zh/index.html

3. http://www.who.int/ child_adolescent_health/documents/9241594217/zh/index.html

中英文名词对照索引

D

E

F

G

H

K

N

T

W

X

Z

［Ｇｅｎｅｒａｌ Ｉｎｆｏｒｍａ
ｔｉｏｎ］
书名＝儿科学
作者＝薛辛东主编
页数＝５２５
ＳＳ号＝１２６２２０２３
出版日期＝２０１０．０８